Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Leberfunktionstests (Galactose-Elimination und 14 C-Aminopyrin-Demethylierung) vor und nach Herzoperationen in extra korporaler Zirkulation.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ute Heß-Nebert, geb. Nebert
aus Marienbad

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0014

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Leberfunktionstests (Galactose-Elimination und 14 C-Aminopyrin-Demethylierung) vor und nach Herzoperationen in extra korporaler Zirkulation.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ute Heß-Nebert, geb. Nebert
aus Marienbad

1985

Dekan: Professor Dr. H. D. Waller
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Seboldt

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	4
1.1	Einflüsse der Herz-Lungen-Maschine auf die Hämodynamik	4
1.2	Beziehungen des extrakorporalen Kreislaufs zum Schock	7
1.3	Fragestellung	1o
1.3.1	Frage und Abgrenzung der angewendeten Leberfunktionstests	11
2.	Methode	14
2.1	Krankengut	14
2.2	Narkosetechnik	14
2.3	Perfusionstechnik	16
2.4	Nachbehandlung	18
2.5	Durchführung und Auswertung der Tests	19
2.6	Statistik	21
2.7	Kritik der Methode	22
3.	Ergebnisse	26
3.1	Galactose-Elimination	26
	a) Abb. 1-11: Galactose-Eliminationswerte und ihre Ausgleichsgeraden	I - XI
	b) Tab. 3: Galactose-Eliminationshalbwertszeiten	29
	c) Tab. 4: Korrelationskoeffizient	31
3.2	14-C-Aminopyrin-Demethylierung	32

Seite

3.3 Statistische Auswertung

a) Galactose-Toleranztest 33
b) Aminopyrin-Atemtest 34
c) Durchschnittswerte und Standardabweichungen 36

Abb. 12: Galactose-Halbwertszeit 36

3.4 Sonstige Daten und Befunde

a) Arterieller Mitteldruck während der Perfusion 37
b) Transfusionsraten 37
c) Transaminase- und Bilirubinwerte 38

4. Exkurs 39

4.1 Ursachen für eine Leberschädigung im Schock 39

4.2 Auswirkungen des Schocks auf die Leberstruktur und Leberfunktion 46

4.2.1 Pathologisch-anatomische Veränderungen der Leber im Schock 46

4.2.2 Stoffwechselveränderungen im Schock 49

5. Diskussion 52

5.1 Intraoperatives Kreislaufverhalten 53

5.2 Serumenzymaktivitäten (SGOT, SGPT) 54

5.3 Bilirubinspiegel (gesamt und direkt) 56

5.4 Besprechung der Ergebnisse der durchgeführten Lebertests 61

a) Aminopyrin-Atemtest 61
b) Galactose-Toleranztest 67
c) Einfluß der Hypothermie auf das Ergebnis der Tests und Schlußbetrachtung 72

Zusammenfassung 75

1. Einleitung

Über die Veränderung der Hämodynamik und auch des Stoffwechsels durch die extrakorporale Zirkulation wurden in den letzten Jahren in klinischen und experimentellen Untersuchungen zahlreiche Erkenntnisse gewonnen.
Das Ziel dieser Forschung war, die möglichst vollkommene Anpassung im extrakorporalen Kreislauf an physiologische Verhältnisse, die sogenannte adäquate Perfusion (KIRKLIN, 1958) zu erreichen; das bedeutet, daß hämodynamische wie metabolische Parameter keine wesentliche Abweichung von der Norm aufweisen dürfen. Die "Norm" ist in diesem Fall durch den Funktionszustand der Organe vor der Operation definiert, da bei Herzpatienten oft nach mehreren Jahren Krankheitsdauer erhebliche pathologische Veränderungen vorliegen. Von besonderem Interesse im Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation sind Veränderungen der Organfunktion. Um die Frage nach Organschäden infolge von Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine beantworten zu können, müssen zunächst die Auswirkungen des extrakorporalen Kreislaufs auf das Blut und die Hämodynamik betrachtet werden sowie der Zusammenhang zwischen Herz-Lungen-Maschine und Schock erörtert werden.

1.1 Einflüsse der Herz-Lungen-Maschine auf die Hämodynamik

Das Blut erfährt im extrakorporalen Kreislauf durch die Rollenpumpe, durch den Kontakt mit unphysiologischem Material wie Metall und Kunststoff und durch Funktionsteile wie Blutfilter, Wärmeaustauscher und Oxygenator eine Traumatisierung. Außer diesen mechanischen Einwirkungen spielt die veränderte Hämodynamik eine erhebliche Rolle (BAUST, 1971). Der extrakorporale Kreislauf (EKK) stellt ein künstliches Eingreifen von außen dar, welches eine Störung wichtiger Regelmechanismen des Organismus verursacht und infolgedessen eine bedürfnisgerechte autonome Kreislaufanpassung verhindert.
Von Bedeutung ist die Strömungsrichtung. Aufgrund der Strömungsumkehr bei retrograder Perfusion (das oxygenierte Blut wird in

eine periphere Arterie durch eine zentralgerichtete Kanüle geleitet) entstehen Turbulenzen, die zur Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit führen und damit die Blutversorgung des Gewebes beeinträchtigen. Außerdem resultiert aus dem stetig zunehmenden Gefäßdurchmesser eine Widerstandsabnahme, die eine Glättung des Pulses verursacht.
Auch infolge der unterschiedlichen Durchmesser von Gefäßen und Kanülen kommt es zu Druck- und Pulsveränderungen, zu Flußunregelmäßigkeiten und letztlich zur Beeinflussung der Mikrozirkulation. Die Pumpfrequenz einer Herz-Lungen-Maschine beträgt zwischen 12o-16o Impulsen/Minute; sie stellt für die Gefäßrezeptoren regelungstechnisch die Pulsfrequenz dar. Die erhöhte Frequenz müßte sich nach DUESBERG-SCHROEDER hämodynamisch im Sinne einer Zentralisation auswirken (BAUST, 1971).

Bei extrakorporaler Zirkulation herrschen besonders am Anfang der Perfusion ungleichmäßige Fluß- und Druckverhältnisse (SENNING, 1962).
Der venöse Rückfluß ins Herz ist unterbrochen. Dabei wird zum einen der rechte Vorhof als wichtiger Volumenrezeptor umgangen. Zum anderen führt dies zu einer Blutumverteilung vom kleinen in den großen Kreislauf und damit zu Beginn der Perfusion zu einer Volumenabgabe an die Maschine (BORST et al., 1959).
Nach Abschalten der Maschine müssen der kleine Kreislauf und die Herzhöhlen wieder mit Blut aufgefüllt werden. Dies geht mit einer Erniedrigung des Blutdrucks einher. Durch die getrennte Kanülierung der Venae Cavae für den venösen Abfluß wird ein Druckausgleich in den Hohlvenenbereichen verhindert, was nicht den physiologischen Verhältnissen entspricht. Außerdem stellen die venösen Katheter ein Strömungshindernis dar und bewirken dadurch anfänglich eine Steigerung des Venendrucks. Die Blutmenge im großen Kreislauf ist vom zentralvenösen Druck und vom Venomotorentonus abhängig (BORST et al., 1959). Geringe Veränderungen dieser beiden Faktoren zeigen sich in Volumenverschiebungen zwischen Organismus und Maschine. Ein konstantes Blutvolumen ist aber eine wesentliche Bedingung für eine glatte Perfusion.

Zwischen Perfusionsvolumen und Blutdruck besteht eine exponentiale Beziehung. Ein Perfusionsvolumen über 75% des Herzzeitvolumens bringt keine wesentliche Blutdrucksteigerung mit sich. BORST und Mitarbeiter (1959) sahen dies in einer Vasodilatation begründet. Der arterielle Mitteldruck sollte mindestens 7o mm Hg betragen (BEER et al., 1959). Dieser stellt sich bei Durchströmungsvolumina zwischen 6o-75% ein. Doch kann während des extrakorporalen Kreislaufs oft nur ein niedriger arterieller Druck erreicht werden, der unter der gesetzten Norm liegt (STUNKAT, 1976; KLINNER et al., 1968).

Den Einfluß der Hypothermie auf die Hämodynamik bei Herz-Lungen-Maschine untersuchten mehrere Autoren. Die extrakorporale Auskühlung bewirkt nach BORST (1963) einen Blutdruckabfall, allerdings nur bei rascher Temperatursenkung. SCHÖNBACH et al. (196o) fanden bei einer Hypothermie bis 15°C Oesophagustemperatur eine Blutdrucksenkung infolge einer Gefäßdilatation. Bei weiterer Temperatursenkung stieg der Blutdruck wieder an. BONHOEFFER et al. (1961), EBERT et al. (1961) und BRENDEL et al. (1962) konnten einen Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes aufgrund eines Nachlassens des vasokonstriktorischen Tonus feststellen. Eine Zunahme des Gesamtblutvolumens, aber eine Abnahme der "aktiven Blutmenge" fanden KAHLER et al. (1962). Eine capillare Strömungsverlangsamung in bestimmten Bereichen stellten GELIN und LÖFSTRÖM (1955) fest.

1.2 Beziehungen des extrakorporalen Kreislaufs zum Schock

Nach PSCHYREMBEL (1969) ist der Schock wie folgt definiert: "Akute hämodynamische Störung, die die Capillardurchblutung in einem solchen Ausmaß herabsetzt, daß sich eine Gewebshypoxie entwickelt, die zu funktionellen und/oder morphologischen Veränderungen führt."

Folgende Faktoren sind an der Entstehung des Schocks beteiligt:

a) Verminderung des Volumens
b) Gefäßveränderungen
c) eine Verminderung der Herzleistung.

In einigen Merkmalen der veränderten Hämodynamik während des extrakorporalen Kreislaufs sind schon von vornherein Beziehungen zum Schock zu erkennen. Im folgenden sollen Untersuchungen und Ergebnisse verschiedener Autoren dargelegt werden, die Zusammenhänge zwischen EKK und Schock aufweisen.
Von KEIDEL (1964) wurde angenommen, daß der fehlende Differentialanteil der Pulsamplitude durch eine geringere Erregung der Barorezeptoren eine Hypotonie unter normovolämischen Bedingungen auslöst, die zur peripheren Vasokonstriktion führt. Dies konnte von BAUST (1971) klinisch und experimentell bestätigt werden. Die orthograde Perfusion wirkt sich gegenüber der retrograden Perfusion hämodynamisch insofern günstiger aus, als ein Teil des Differentialanteils der Pulsamplitude erhalten bleibt. BAUST (1971) sah in der Hämodynamik des extrakorporalen Kreislaufs die Kriterien der nach DUESBERG und SCHROEDER definierten ersten Schockphase, der Zentralisation als erfüllt.
LILLEHEI (1962a) bezeichnete lang dauernde Perfusionen als eine Art "kontrollierten Schocks". Er begründete dies mit einer Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes proportional zur Perfusionsdauer.
GRAF et al. (1959) untersuchten die Muskeldurchblutung des Armes und des Beines während der extrakorporalen Zirkulation. Sie stellten eine Abnahme der Hand- und Hautdurchblutung fest. Mit Ausnahme von zwei Patienten, die verstarben, konnten ansonsten keine Widerstandsänderungen im Bein- und Armbereich gesehen werden.
Von SEBOLDT, STUNKAT und HOFFMEISTER (1974) wurde die Wadendurchblutung mittels Venenverschlußplethysmographie während des EKK gemessen. Die Untersuchungen ergaben eine Abnahme der Ruhedurchblutung und eine Minderung der reaktiven Hyperämie.

Eine Widerstandserhöhung im cerebralen Gefäßbereich konnten BEER et al. (1959), im Leber- und Nierenkreislauf ANDERSEN, NORBERG und SENNING (1958) sowie SENNING, NORBERG und ANDERSEN (1959) nach ANDERSEN et al. (1958) verifizieren.
CORDELL et al. (1964) sahen während des kardiopulmonaren Bypass nach einem anfänglichen leichten Abfall eine Widerstandszunahme.
Einen hohen Anstieg der Katecholamine im Plasma in Beziehung zur Perfusionsdauer stellten REPLOGLE et al. (1962) und STURM (1963) fest. REPLOGLE (1962) sah eine Analogie zum experimentellen hämorrhagischen Schock. WOODS et al. (1957) und COOPER et al. (1965) fanden eine Katecholaminzunahme bei low-flow-Perfusion.
Die Katecholamine lösen eine Vasokonstriktion aus, die zu einer Widerstandserhöhung und zu lokaler Minderdurchblutung des Gewebes führt, aus welcher eine hypoxiebedingte Zellschädigung resultiert. Einige Autoren sahen in der Vasokonstriktion und ihren Folgen den irreversiblen Schock begründet: MALCOLM (19o5), BAINBRIDGE und TREVAN (1917), ERLANGER und GASSER (1919), CANNON (1923), FREEMAN (1933) nach LILLEHEI (1962b).
LILLEHEI selbst bestätigte die Auffassung, daß die exzessive Vasoconstriction der wichtigste Faktor für die Irreversibilität des Schocks ist. Er sieht Parallelen zwischen hämorrhagischem und Endotoxin-Schock einerseits und dem Schock, der durch Adrenalininjektion ausgelöst wird andererseits hinsichtlich visceraler und hämodynamischer Veränderungen und beweist in weiteren Untersuchungen die Einheitlichkeit der Reaktion auf schockauslösende Agenzien. Durch Adrenalin und Noradrenalin wird der sludge erhöht (KOVACZ 1969 in einer persönlichen Mitteilung an BAUST). Der blood-sludge führt zur Viskositätserhöhung und damit ebenfalls zu Mikrozirkulationsstörungen, die eine Hypoxie und damit eine Schädigung des Gewebes bedingen. Adrenalin hat einen lipolytischen Effekt (DOLE, 1956; GORDON and CHERKES, 1956; CARLSON, 1967; WESTERMANN, 1967; EGGSTEIN 1967).

Nach STUNKAT (1976) waren die freien Fettsäuren und das freie Glycerin nach Operationen mit Herz-Lungen-Maschine stärker und länger erhöht als nach Operationen ohne extrakorporale Zirkulation.
Einen Abfall der ß-Lipoproteide, Cholesterinfraktionen und Phosphatide im traumatischen Schock fanden HELLER und MÖRL (1967).
Eine Abnahme der ß-Lipoproteide war regelmäßig bei schweren Verbrennungen zu beobachten (HELLER und STOLZ, 1973). Eine intraoperative starke Konzentrationsminderung dieser Größen war auch bei Operationen mit EKK festzustellen, während dies bei Patienten, die ohne EKK operiert wurden, nicht der Fall war. Dagegen war bei beiden Patientengruppen postoperativ eine signifikante Abnahme dieser Parameter zu verzeichnen, die allerdings bei den mit Herz-Lungen-Maschine operierten Patienten länger anhielt. Nach STUNKAT (1976) sind diese intraoperativen Veränderungen der Lipoide auf die Hämodilution während des EKK zurückzuführen, er sieht aber auch Parallelen zum Schock.

Die metabolische Azidose während des EKK ist unter anderem als Ausdruck einer hypoxischen Stoffwechsellage zu werten (CLOWES et al., 1958; BEER et al., 1959; SENNING, 1958; BAUST, 1971).
Aus der anaeroben Glykolyse infolge Gewebshypoxie resultiert ein Lactat- und Pyruvatanstieg (CLOWES et al., 1958; NÄRVÄNEN, 1966; NEVILLE et al., 1964; BALLINGER et al., 1962).
Im Sinne einer Zentralisation ist, daß im zentralen Anteil des Gefäßsystems physiologische Blutgaswerte nachzuweisen sind und in der Peripherie eine metabolische Azidose auftritt (BAUST, 1971).
GRIFFITH et al. (1939) konnten unter Adrenalingabe einen Anstieg des Lactats verzeichnen.
Ein Wiederanstieg (nach anfänglicher Abnahme durch Hämodilution) von 2,3-Diphosphoglycerat, das eine Rechtsverschiebung der Hämoglobinbindungskurve und somit eine bessere O_2-Versorgung in der Peripherie bewirkt, ist als Adaptationsmechanismus an eine Hypoxie während der künstlichen Perfusion zu verstehen (STUNKAT, 1976).

1.3 Fragestellung

Von der Zentralisationsreaktion, die während der extrakorporalen Zirkulation regelmäßig vorliegt, ist das Splanchnicusgebiet infolge seiner starken adrenergen Potenz (GREEN et al., 1959) besonders betroffen; dies führt zu einer vorübergehenden Ischämie, welche eine Einschränkung der Leberfunktion mit sich bringen kann (MESSMER, 1967). Da die Leber eine große Regenerationsfähigkeit besitzt, ist allerdings nur mit kurzfristigen Funktionsstörungen zu rechnen. Die Kenntnis des Schweregrades und der Dauer der Funktionseinschränkung ist dennoch wesentlich, zumal tierexperimentelle Hinweise dafür vorliegen, daß eine ischämische Hypoxie die Leberzellen stärker schädigt als eine "Normflow Anoxia" (KESSLER, 1974).

Funktionsstörungen der Leber als Folge einer ischämischen Hypoxie sind weit weniger untersucht als die morphologischen Veränderungen (ALTMANN, 1975) nach einem derartigen Ereignis.

Im Kernstück dieser Arbeit soll deshalb die Wirkung einer Ischämie auf die Leistungsfähigkeit der Leber mittels Funktionstests am Beispiel des extrakorporalen Kreislaufs untersucht werden.
Dieser spezielle experimentelle Teil soll durch einen theoretischen Exkurs, in welchem anhand ausführlicher Literatur allgemein dargestellt wird, auf welche Weise es zu Veränderungen der Leber durch Ischämie des Splanchnicusgebiets kommen kann und welche Auswirkungen zu erwarten sind, ergänzt werden.

Die extrakorporale Zirkulation wurde als Modell eines Zustandes mit vorübergehender Ischämie des Splanchnicusgebiets gewählt, da in diesem Fall die Ausgangswerte der Leberfunktion festgestellt werden konnten, was bei Patienten, die im schokkierten Zustand in stationäre Behandlung kommen, nicht möglich ist.

1.3.1 Frage und Abgrenzung der angewandten Leberfunktionstests

Als Tests wurden der Galactose-Eliminationstest sowie der Aminopyrin-Atemtest angewandt. Wie später noch eingehend erläutert, können mittels dieser Tests wichtige Informationen über die Leberzell-Leistung, wie Redoxstatus und mikrosomale Funktion der Zelle, gewonnen werden, und daher erschienen sie zur Überprüfung des Funktionszustandes der Zelle sinnvoller als die Messung der Aktivität von Enzymen aus zerfallenen Leberzellen im Serum, zumal die Transaminasen Glutamat-Oxalat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase sowie die Lactatdehydrogenase nicht nur aus der geschädigten Leberzelle sondern auch aus traumatisiertem Muskelgewebe und zerstörten Erythrozyten und Thrombozyten freigesetzt werden, wie dies durch Herzoperationen mit Herz-Lungen-Maschine (Hämolyse!) der Fall ist (OELERT, DRAGOJEVIC, 1969). Die Glutamatdehydrogenase kommt zwar ganz überwiegend in der Leber vor, ist aber in den Mitochondrien lokalisiert, so daß sie erst bei stärkerer, mit Leberzellnekrosen einhergehender Schädigung in größerem Ausmaß ins Plasma übergeht, während eine leichtere, funktionelle Leberzellschädigung keinen Anstieg der GLDH zur Folge hat.

Eine Organdifferenzierung wäre auf enzymatischen Wege nur durch spezifischere oder zusätzliche Maßnahmen (wie Bestimmung von Isoenzymen der LDH (SCHMIDT (197o) oder Bestimmung des freien Hämoglobins im Serum (OELERT, DRAGOJEVIC (1969)) möglich. Zu letzterem liegen Untersuchungsergebnisse bereits vor (STRUCK, 1969; OELERT, DRAGOJEVIC, 1969).

Als Suchtest zur Feststellung einer gestörten Leberfunktion wäre auch der Bromsulphaleintest geeignet. Er gilt als sehr empfindliche Leberfunktionsprobe (empfindlicher als der Galactosetoleranztest (TENGSTRÖM, 1966)), bietet aber keine differentialdiagnostischen Informationen, da er bereits bei der unkomplizierten Fettleber 1. Grades hochpathologisch ausfallen kann (HENNECKE, 1972) sowie gleichermaßen eine verminderte Aufnahmefähigkeit der Leber wie einen gestörten Ab-

transport aus den Leberzellen erfaßt und daher die Beurteilung einer spezifischen Leistung der Leberzelle nicht zuläßt (MÜLLER, SEIFERT, 1975).

Der intravenöse Galactosetoleranztest bietet neben der Möglichkeit einer Bewertung der qualitativen Leberzell-Leistung - aufgrund seiner Aussagekraft über den Redoxstatus der Leberzelle (s. Diskussion) - weitere günstige Voraussetzungen hinsichtlich der Exaktheit der Applikations-Bestimmungs- und Auswertungsmethode.
Bei intravenöser Verabreichung treten keine Fehlerquellen durch Resorptionsstörungen des Magen-Darmtraktes auf, wie es bei oraler Galactosebelastung der Fall sein kann. Die Störanfälligkeit bei Nierenfunktionsstörungen (Galactosetoleranzprobe nach BAUER (19o6): Bestimmung der Galactoseausscheidung im Urin) sowie Ungenauigkeiten und mangelnde Spezifität älterer Bestimmungsmethoden (polarimetrische Bestimmung im Urin (BAUER, 19o6), indirekte Bestimmung der Galactose nach Vergärung der Glucose mit Hefe (SOMOGYI, 1927) und nach Oxidation mit Glucoseoxydase (TYGSTRUP et al., 1954)) konnten durch die spezifische enzymatische Bestimmung der Galactose (WALLENFELS und KURZ, 1962) im Blut ausgeschaltet werden.
Der optische Test erfordert einen geringen Arbeitsaufwand trotz eines hohen Maßes an Genauigkeit.

Die Eliminierung intravenös applizierter Galactose folgt einer Exponentialfunktion (TENGSTRÖM, 1968), die in semilogarithmischen Raster nach Errechnung der Ausgleichsgeraden die Bestimmung der Halbwertzeit zuläßt. Die Präzision der Bestimmungsmethode läßt sich aus dem Variationskoeffizienten der Ergebnisse errechnen, der bei TYGSTRUP (1963) nach wiederholter Anwendung des Tests beim selben Probanden unter lo%, bei einem anderen Untersucher sogar nur bei $\pm$o,9% lag (HENNECKE, 1972).
Somit erscheint der Galactosetoleranztest als empfindliche und genaue sowie spezifische und praktikable Testmethode mit großer Aussagekraft über die qualitative wie quantitative Leberzell-Leistung und ist als Suchreaktion bei latenten Leberschäden wie auch zur Bestimmung der Art und des Schweregrades eines Leberschadens geeignet.

Eine einfache, nicht eingreifende Methode, eine weitere Partialfunktion der Leber, nämlich die Demethylierungsfunktion des mikrosomalen P-45o-Systems zu erfassen, stellt der Aminopyrin-Atemtest dar, der von HEPNER und VESELL (1974) sowie einer Berner Arbeitsgruppe (BIRCHER et al., 1975) entwickelt wurde.
Aminopyrin wird bei oraler Verabreichung schnell aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert, verteilt sich gleichmäßig im gesamten Körpergewebe und wird größtenteils in der Leber metabolisiert (HEPNER, VESELL, 1974; BRODIE, AXELROD, 195o). In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Verschwindenskonstante im Atem (k_A) mit der Verschwindenskonstanten von Aminopyrin im Plasma (k_p) gut korreliert ist (HEPNER, VESELL, 1974; BIRCHER et al., 1976; PLATZER et al., 1976).

Da der Test eine Teilfunktion der Zelle wiedergibt, wird er trotz seiner Empfindlichkeit nur dann aussagekräftig sein, wenn die spezifische Schädigung der subzellulären Struktur vorliegt und korreliert nach Angaben von CASPARY et al. (1976) nicht mit der Galactoseelimination, wenn beide Partialfunktionen in unterschiedlichem Ausmaß eingeschränkt sind.
Gerade deshalb aber kann der Test als wertvolle zusätzliche Probe eingesetzt werden, da dadurch die Abgrenzung des Ausmaßes einer Schädigung ermöglicht wird.

2. Methode

2.1 Krankengut

Die Untersuchungen wurden an 11 Patienten, die im Jahre 1977 in der Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Vorstand: Prof. Dr. med. H.-E. Hoffmeister) der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen Operationen am offenen Herzen mit Hilfe des EKK unterzogen wurden, durchgeführt.
Bei 2 Patienten lag ein Vorhofseptumdefekt vom Secundumtyp vor, welcher durch Naht verschlossen wurde.
Bei 6 Patienten handelte es sich um Aortenvitien vom Schweregrad III - IV, 1 Patient hatte ein Mitralvitium vom Schweregrad III und 1 Patientin ein Aorten- und Mitralvitium vom Schweregrad III.
Bei all diesen Patienten wurde ein Klappen- bzw. ein Doppelklappenersatz mit der Björk-Shiley-Scheibenklappe vorgenommen, 2 Patienten litten an einer koronaren Herzerkrankung, welche durch einen aortocoronaren Bypass therapiert wurde.
Aufgrund des Herzvitiums lag bei 3 Patienten eine Rechtsherzinsuffizienz mit Stauungsleber vor.
2 Patienten litten an einem Diabetes mellitus, davon 1 Patient an einer Hyperlipidämie Typ IV nach Fredrickson, verbunden mit einer Fettleber. 1 Patient hatte eine alkoholgeschädigte Leber.

Weitere Angaben über Diagnose, Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Oberfläche sind in Tabelle 1 aufgeführt

2.2 Narkosetechnik

Die Narkosen wurden nach den im Tübinger Institut für Anästhesiologie üblichen Verfahren durchgeführt. Die Patienten wurden eine halbe Stunde vor Operationsbeginn mit Thalamonal und Atropin prämediziert. Der anaesthesiologische Funktionsablauf war wie folgt: Die Einleitung der Narkose erfolgte allgemein unter Inhalation von O_2 mit hohem Flow über die Maske. Bei 2 Patienten, bei welchen eine Halothannarkose durchgeführt wurde, wurde sie eingeleitet durch Injektion von Thiopental über einen venösen Zugang.

In 6 Fällen wurde die Narkose mit Diazepam (soviel wie zum sicheren Schlafen des Patienten nötig) und Fentanyl(R) (dem Körpergewicht entsprechend), in 3 weiteren Fällen mit Dehydrobenzperidol(R) und Fentanyl(R) eingeleitet. Zur Intubation wurden die Patienten mit Pancuronium (2 - 6 mg) relaxiert. Nach Anschluß an das Narkosegerät (ECS 2ooo) wurden die Patienten durch intermittierenden positiven Druck (IPPBa) mit einem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch (O_2: 35%, N_2O: 65% bei normalen AMV) kontrolliert beatmet. Mit Hilfe von kapnographischen Kontrollen (CO_2 sollte nicht unter 4,o Vol% liegen) und Blutgasanalysen wurde das Aufrechterhalten der Normoventilation angestrebt. Ein negativer Base-Exzess während der Operation wurde durch langsame Infusion von Natriumbicarbonat (4,2%) nach dem Schema von MELLEMGAARD and ASTRUP (196o) ausgeglichen: mval Natriumbicarbonat = Basendefizit x o,3 x kg KG.

Zur Hemmung der Fibrinolyse wurde zu Operationsbeginn eine Kurzinfusion von Trasylol(R) (Aprotinin, Kallikreininhibitor) 1/2 x kg KG x 1o ooo und Anvitoff(R) (Tranexamsäure, Hemmung der Aktivierung von Plasminogen) 5oo mg verabreicht.
Die Narkose wurde durch Inhalation von Halothan (bis 1,5 Vol%) bzw. durch Fentanyl, die Relaxierung mit Nachinjektion von Pancuronium aufrechterhalten.

Nach Eröffnen des Thorax wurde auf PEEP-Beatmung mit endexpiratorischem Druck von +5 cm H_2O übergegangen.

Vor Kanülierung der Gefäße durch Liquemin(R) (3,o mg Heparinat/kg KG oder 9o mg/m^2 Oberfläche; 1 ml Liquemin 25 ooo(R) = 5 ooo USPE = 39 mg Natriumheparinat) injiziert.
Ein Blutdruckabfall während des Kanülierens der großen Gefäße wurde mit Frischbluttransfusionen coupiert.
Während des partiellen Bypass wurden die Patienten mit loo% O_2 und 1/2 Atemminutenvolumen beatmet, während des totalen Bypass wurde die Ventilation eingestellt, die Lungen blieben mit einem Druck con +1o cm H_2O gebläht. Das Spülvolumen betrug 1 - 2 Liter O_2/min.

Bei anhaltender Perfusion wurde 6o Minuten nach der ersten Injektion von Liquemin 1/3 bis 1/2 der Ausgangsdosis nachinjiziert.
Nach Abstellen der Maschine wurde die Beatmung wieder mit vollem Atemminutenvolumen aufgenommen mit 6o% N_2O und 4o% O_2 sowie der Beatmungsdruck (PPBa) langsam auf 5 cm H_2O gebracht.
Um die Blutgerinnung wiederherzustellen, wurde ein "Gerinnungstropf" mit Konakion(R) (2 x lo mg), Calcium-Sandoz(R) lo% (2 x lo ml = 9 mval), Anvitoff(R) (5oo mg), Trasylol(R) (1/2 x kg KG x lo ooo) und Protamin looo(R) (1 ml/1 ooo E Heparin) infundiert.
Die Narkose wurde fortgesetzt, ein Blutdruckabfall mit Frischblut, Bradykardie durch Schrittmacher behoben.
Nach Thoraxverschluß wurden die Lungen wiederholt gebläht, die positiv endexpiratorische Druckbeatmung (PEEP) wurde langsam abgebaut und auf intermittierenden positiven Druck (IPPBa) übergegangen.
Nach der Hautnaht erfolgte die Beatmung mit loo% Sauerstoff.
Postoperativ wurden die Patienten unter Sedierung und Analgesierung mit Valium(R) und Fentanyl(R) zwischen 4 und 16 Stunden lang weiterbeatmet.

2.3 Perfusionstechnik

Durch mediane, longitudinale Sternotomie oder rechtsseitige anterolaterale Thorakotomie und durch Längseröffnung des Perikards wird das Herz freigelegt.
Nach Aufhebung der Blutgerinnung wird in die Aorta ascendens eine Metallkanüle eingeführt. Über den rechten Vorhof erfolgt die getrennte Kanülierung der beiden Vv. cavae mittels zweier Polyäthylenschläuche (die Durchmesser der Kanüle und der Schläuche betrugen 6 bzw. 8 mm). Danach wird der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen.
In Tübingen ist die Herz-Lungen-Maschine von SARNS (Modell 19oo, Sarns Inc., Ann Arbor, Michigan) mit Rollenpumpen (De Bakey) in Gebrauch.

Das venöse Blut wird der Schwerkraft folgend in den Oxygenator geleitet.
In einem Fall wurde der Membranoxygenator (Travenol-Teflo-Membranoxygenator), bei allen anderen Patienten der Bubbleoxygenator (Polystan VT 5ooo oder Bentley Temptrol Q 2oo A) verwendet.
Das koronarvenöse Blut wurde über einen Bentley-Blutfilter (Bentley Pf 427 oder Q 2oo F) abgesaugt.
Die Oxygenatorfüllung besteht aus looo ml homologem, gruppengleichem heparinisiertem ACD-Spenderblut sowie Ringer-Lactat-Lösung beim Bubbleoxygenator bzw. 25o ml Humanalbumin 5% / 3 m^2-Block, looo ml Frischblut und 5%iger Glucoselösung beim Membranoxygenator. Beim Membranoxygenator ist die Verdünnung dem größeren Füllvolumen entsprechend stärker als beim Bubbleoxygenator (STUNKAT, 1976).
Das Perfusionsvolumen betrug 2 313 - 3 o59 ml/min x m^2 (siehe Tabelle 2).
Alle Operationen wurden in mäßiger Hypothermie (minimale rektale Temperatur ca. 3o°C) durchgeführt. Dazu wurde ein Wärmeaustauscher der Firma Sarns, Ann Arbor, Michigan, verwendet.

Während der Perfusion werden etwa 8 l O_2/min in den Bubbleoxygenator, 5 l O_2/min/3 m^2-Block in den Membranoxygenator verabreicht. Um einer durch Hyperventilation bedingten respiratorischen Alkalose entgegenzuwirken, werden o,16 l CO_2/min hinzugefügt (STUNKAT, 1976).

Die extrakorporale Zirkulation besteht aus 3 Phasen: partieller Bypass, totaler Bypass und wieder partieller Bypass. Während des partiellen Bypasses fließt ein Teil des Blutes aus den Vv. cavae in den Oxygenator, der andere Teil wird vom rechten Herzen in die Lunge befördert. Im totalen Bypass fließt alles Blut in den Oxygenator. Dies wird erreicht, indem man die Drosseln über den in den Hohlvenen liegenden Schläuchen anzieht. Die Aorta wird abgeklemmt, das Restblut wird abgesaugt. Durch die Aortenklemme wird die Koronarperfusion unterbrochen, es tritt ein anoxisch bedingter Herzstillstand ein (KONCZ, 197o).

Um eine bessere Tolerierung der Ischämie des Herzens bei Unterbrechung des Koronarkreislaufs zu erzielen, wurde bei allen Eingriffen die Injektionskardioplegie nach Kirsch (197o) mit Cardioplegin(R), einer kaliumfreien Lösung aus Magnesium-L-hydrogenasparginat, Procainhydrocholorid und Sorbit, angewandt. Die Substanz wurde nach Abklemmen der Aorta in den Bulbus aortae oder in die Koronarostien injiziert bis zur Erschlaffung des Herzens. Die Dauer des Herzstillstandes betrug 8,5 - 6o,5 Minuten, und es wurden 1,83 - 7,2 ml/kg Cardioplegin benötigt (siehe Tabelle 2).
Nach Wiederanwärmen des Patienten und Abnahme der Aortenklemme beginnt das Herz wieder zu schlagen. Ist der Eingriff am Herzen beendet, werden die Drosseln an den Hohlvenen gelöst (partieller Bypass). Wenn arterieller und venöser Druck wieder etwa die Ausgangswerte erreicht haben, wird die Maschine abgestellt, die Hohlvenenschläuche werden entfernt.

2.4 Nachbehandlung

Postoperativ wurden am Operationstag etwa looo ml/m^2 Oberfläche und in den beiden folgenden Tagen 15oo ml/m^2 an Glucose-, Xylit- und Elektrolytlösungen infundiert. Zur Wiederherstellung des Natrium-Kalium-Gleichgewichts, das bei Operationen mit EKK gestört ist (GLEICHMANN, 1972; STRUCK et al., 1969), war Kalium-Magnesium-Aspartat (Inzolen(R)) in der postoperativen Infusionstherapie regelmäßig enthalten.
Die bereits präoperativ begonnene Behandlung mit dem Aldosteron-Antagonisten Aldadiene-Kalium wurde fortgesetzt, um einem sekundären Aldosteronismus vorzubeugen, mit welchem nach schweren und langen Operationen zu rechnen ist (HOFFMEISTER et al., 197o; GLEICHMANN, 1965).

2.5 Durchführung und Auswertung des Tests

Bei den Probanden wurden präoperativ, am Operationstag 4 - 6 Stunden postoperativ und am 1. postoperativen Tag die Galactoseelimination nach parenteraler Gabe von o,5 g/kg KG in lo%iger Lösung über 2 Stunden verfolgt, sowie nach intravenöser Gabe von 2 µCie 14-C-Aminopyrin (3o mg) 2 Stunden nach Injektion die Radioaktivität des CO_2 in der Ausatemluft nach dem Verfahren von HEPNER und VESELL (1974) gemessen.
Zur Bestimmung der Galactosekonzentration im Blut wurde den Patienten 15, 3o, 45, 6o, 75, 9o, 1o5 und 12o Minuten nach Infusion der Hälfte der vorgesehenen Lösungsmenge (die Infusionsdauer sollte 3 min möglichst nicht überschreiten (TENGSTRÖM, 1966)) jeweils 1 ml Blut aus einer Unterarmvene entnommen und mit jeweils 5 ml Perchlorsäure zur Enteiweißung sofort nach Abnahme versetzt. Nach Zentrifugieren der enteiweißten Probe (5 - lo Minuten bei ca. 3 ooo U/min) wurden vom Überstand o,2 ml zur Galactosebestimmung eingesetzt, die mittels "Boehringer Test-Combination" (Phosphat-Puffer, NAD, Galactosedehydrogenase) enzymatisch erfolgte.
Das Testprinzip beruht auf folgender Reaktion (ROMMEL, 1968; WALLENFELS und KURZ, 1961):

$$\text{D-Galactose} + \text{NAD} + \xrightarrow{\text{Galactosedehydrogenase}} \text{Galactono-Lacton} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

Durch NAD wird Galactose zu Galactono-Lacton oxydiert. Das Enzym Galactosedehydrogenase katalysiert die Reaktion. Das Gleichgewicht liegt vollkommen auf der Seite von Galactono-Lacton und NADH.
Die während der Reaktion gebildete NADH-Konzentration ist der Galactosemenge äquivalent und kann aufgrund der Adsorption von NADH bei einer Wellenlänge von 366, 334 nm oder 34o nm leicht photometrisch bestimmt werden.

Die Konzentration der Galactose (c) im Blut läßt sich nach folgender allgemeiner Formel berechnen:

$$c = \frac{MG}{\varepsilon \times d \times 10} \times \frac{V}{v} \times F \times \Delta E$$

MG = Molekulargewicht von Galactose
ε = Extinktionskoeffizient von NADH
d = Schichtdicke der Küvette
V = Summe der Volumina (Reaktionsgemisch + Probe)
v = Volumen der eingesetzten Probe
F = Verdünnungsfaktor, der sich aus der Enteiweißung ergibt; er läßt sich aus dem spezifischen Gewicht und dem Flüssigkeitsgehalt des Blutes sowie dem Verhältnis Perchlorsäure zu Blut errechnen.

Daraus folgt für die Konzentration (c) der Galactose im Blut bei Hg 366 nm:
c = 514 x ΔE [mg/100 ml] oder
c = 28,6 x ΔE [mmol/l] (Boehringer Mannheim 1976)

Zur Auswertung wurden die gemessenen Galactosekonzentrationen (Ordinate, logarithmischer Maßstab) gegen die Zeit (Abszisse, linear) aufgetragen. Um die Halbwertszeit graphisch ermitteln zu können, wurde aus den logarithmierten Galactosekonzentrationswerten die lineare Regression nach der Gauss'schen Methode der kleinsten Quadrate mit Hilfe eines Hewlett - Packard-Calculators bestimmt, wobei m und b für die Gleichung y = mx + b errechnet wurde.
Nach Erhebung des Ergebnisses von y zum Exponenten von 10 wurde die Ausgleichsgerade in das Koordinatensystem eingetragen. Außerdem wurde der Korrelationskoeffizient r errechnet, der die lineare Abhängigkeit der Werte anzeigt.
Der 14-C-Aminopyrin-Atemtest beruht auf der Demethylierungsfähigkeit des Cytochrom-P-450-Systems (Hempel, 1977, Platzer et al., 1976, Caspary et al., 1976, Bircher et al., 1975, Hepner und Vesell, 1974). Der erste und limitierende Stoffwechselschritt in der Bildung von Kohlendioxyd aus (Dimethylamino-14-C)-Aminopyrin ist die oxydative Demethylierung an der

14-C-markierten Dimethylaminogruppe. Der Kohlenstoff dieser markierten Gruppe erscheint nach Oxidation zu Kohlendioxid im Atem. Auf diese Weise kann durch Messung der Radioaktivität in der Ausatmungsluft die Demethylierungsrate bestimmt werden.
Die Bestimmungsmethode beim 14-C-Aminopyrin-Atemtest war wie folgt:
Die Ausatemluft wurde 2 Stunden nach Injektion von 14-C-Aminopyrin in einem Douglassack gesammelt und dann durch eine Waschflasche mit je 2 ml Hyamin und Äthanol mit Thymolphthalein als Indikator gesaugt. Der Farbumschlag der Flüssigkeit von blauviolett zu farblos zeigt an, daß das darin enthaltene Hyamin mit 2 mmol CO_2 gesättigt ist.
Die Radioaktivität der Probe wurde nach Zugabe von 10 ml Bray´scher Lösung (eine Mischung aus 800 ml Toluol, 200 ml Triton-X-100, 5 g PPO und 100 mg POPOP) in einem Flüssigkeitsszintillationszähler ("Tri-Carb", Fa. Packard) gemessen. Quench-Korrektur mit Hilfe von externem Standard. Die spezifische Aktivität von 14-CO_2 (14-CO_2/mmol CO_2) wurde als disintegrations per minute pro mmol CO_2 (dpm/mmol CO_2) ausgedrückt.

2.6 Statistik

Zum Vergleich der Ergebnisse an verschiedenen Untersuchungstagen wurde der Zeichen-Rangsummen-Test für gleichartige Paare von WILCOXON angewandt (WEBER, 1967).
Dieser Test berücksichtigt die Größe und die Richtung der Differenzen und arbeitet mit Rangsummen.
Sollen zwei Untersuchungen gleicher Art an zwei verschiedenen Tagen A und B verglichen werden, stellen die x_i-Werte die Ergebnisse von A, die y_i-Werte die Ergebnisse von B dar. Es werden n Wertpaare und ihre Differenzen $d_i = x_i - y_i$ (I = 1,2, ..., n) berechnet. Die d_i-Werte werden mit Rangzahlen versehen, ohne das Vorzeichen zu berücksichtigen. Bei mehreren d_i-Werten von gleicher absoluter Größe werden gleiche Rangzahlen vergeben und zwar das arithmetische

Mittel aus allen Rangzahlen, die bei unterschiedlichen d_i-Werten verwendet würden. Ist $d_i = 0$, verringert sich der Umfang n der Stichprobe um dieses Paar. Negative und positive Rangzahlen werden getrennt addiert, woraus sich eine negative Rangsumme R_- und eine positive Rangsumme R_+ ergibt.

Unterscheidet sich die Summe der positiven und negativen Rangzahlen wesentlich, muß die Nullhypothese, die besagt, daß die Ausgangslagen für die Untersuchungsergebnisse gleichwertig waren, abgelehnt werden. Die Nullhypothese H_0 gilt nur, wenn die positiven und negativen Rangzahlen angenähert den gleichen absoluten Wert haben. Bei einer gegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit p und einem Stichprobenumfang n ($n < 25$) läßt sich die Rangsumme R (p, n) berechnen, der die beobachtete Rangsumme entsprechen oder unter welcher sie wertmäßig liegen muß, um die Nullhypothese abzulehnen. Trifft dies zu, können signifikante Unterschiede angenommen werden.
Die kritischen Werte von R (p, n) für den WILCOXON-Zeichen-Rangsummen-Test sind auf Tafel 25, Seite 651 in WEBER, Statistik, 1967, verzeichnet.
Außerdem wurden die Mittelwerte der Ergebnisse ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichung der Mittelwerte nach der Formel

$$r = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x}-x)^2}{n-1}}$$ (n = Anzahl der Meßwerte) errechnet

(MÜLLER, SEIFERT (1975)) und in Abbildung 13 graphisch dargestellt. Für Beratung und Hilfe bei der Berechnung der Statistik danke ich Herrn G. SCHUBRING vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen.

2.7 Kritik der Methoden

Aus organisatorischen und situationsbedingten Gründen war es nicht möglich, die Untersuchungen unter strengen Grundumsatzbedingungen durchzuführen.
Die Infusionsmenge für den Galactose-Test wurde nach den Gewichtsangaben der Patienten berechnet. Bei einer Patientin war am 2. Untersuchungstag diesbezüglich eine Korrektur erforderlich. In einem Fall lief ein Teil der Galactoselösung,

die in eine Braunüle infundiert wurde, über einen in derselben Vene liegenden, nicht funktionsfähigen Venenkatheter paravenös, so daß die tatsächlich verabreichte Infusionsmenge nicht exakt festgelegt werden konnte. Nach TENGSTRÖM (1967) sollte die Infusionsdauer 3 Minuten nicht überschreiten, was in einigen Fällen aufgrund eines mäßigen venösen Zugangs nicht einzuhalten war. Geringe quantitative und zeitliche Abnahmefehler werden in der Auswertung berücksichtigt. Fehlresultate des Galactosetoleranztests können außer in einer fehlerhaften Anwendungsweise der Methode auch in einer extrahepatischen Beeinflussung der Galactoseausnutzung begründet sein. Für die Galactoseausnutzung spielen Faktoren wie Umsatzkapazität und Verteilungsvolumen und damit die Blutspiegelhöhe sowie die Ausscheidung über die Nieren eine entscheidende Rolle.
Zur Galactoseutilisation mittels der Leloir-Fermente sind praktisch die Zellen aller Gewebe befähigt (FISCHER und WEINLAND, 1965). Nach ROMMEL und GRIMMEL (1967) müßte demnach bei größerem Körpergewicht extrahepatisch mehr Galactose umgesetzt werden. Bei zunehmendem Körpergewicht und zunehmender Körperoberfläche nehmen die 9o-Minuten-Galactose-Werte ab, es besteht jedoch eine große Streuung der Werte (ROMMEL und GRIMMEL, 1967). Diese Streuung dürfte durch den unterschiedlich hohen Anteil des Fettgewebes bei gleichem Körpergewicht bedingt sein, denn es besteht eine reziproke Proportionalität zwischen der auf das Körpergewicht bezogenen Gesamtwasser- bzw. Blutmenge, welche das Galactoseverteilungsvolumen bestimmt, und dem Anteil des Fettgewebes am Körpergewicht. Ein vergrößertes Verteilungsvolumen führt zu einer Erniedrigung der Blutspiegelhöhe und damit zu einer gesteigerten Ausnutzung, da alle außerrenalen Faktoren, die den Blutspiegel niedrig halten, die Ausnutzung verbessern.

Zu einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens und einer Erhöhung der Umsatzgeschwindigkeit vor allem in der Muskulatur führt Insulin, eine Beschleunigung der Oxidation der Galactose in der Leber wird durch Steroidhormone erreicht (FISCHER und WEINLAND, 1965).

Nach älteren Untersuchungen soll beim langsamen Galactoseeinstrom durch enterale Resorption der leberbedingte Anteil am Umsatz größer sein als bei intravenöser Applikation (BOLLMANN et al., 1935).
Nach FISCHER und WEINLAND (1965) läßt sich das folgendermassen erklären: Die Einstromgeschwindigkeit der Galactose wird der Umsatzkapazität durch Resorptionshemmung im Darm angeglichen, wodurch die vollständige Umsetzung in der Leber ermöglicht und ein Verlust über die Nieren vermieden wird.
WALDSTEIN et al. (1960) fanden einen 90%igen Umsatz in der Leber bei Galactose-Blutspiegeln von 30 mg/100 ml und darunter. Daraus kann man schließen, daß man mit der Höhe der Dosis den Anteil des Umsatzes in der Leber maßgeblich beeinflussen kann.
Die Elimination ist konzentrationsabhängig und zeigt damit einen exponentiellen Kurvenverlauf (TENGSTRÖM, 1967). Wenn die Galactosekonzentration die Umsatzkapazität des Organismus übersteigt, ergibt sich eine konstante Eliminationsrate. Dies ist bei einem Blutspiegel von 35 - 45 mg/100 ml zu erwarten (TYGSTRUP, 1966). In diesem Zusammenhang ist die extrahepatische Galactose-Elimination in Form der renalen Ausscheidung von Bedeutung. Nach HENNECKE et al. (1972) ist diese dosisabhängig, ist im Zwei- bzw. Vier-Stunden-Sammelurin nach einer Gabe von 20 bzw. 40 g Galactose geringfügig, steigt aber sprunghaft nach einer Zufuhr von 100 g an .
Mit steigender Galactosekonzentration tritt also der Umsatz mehr und mehr hinter der Ausscheidung zurück, da sich die Umsatzgeschwindigkeit einem Sättigungswert nähert, während die Ausscheidungsgeschwindigkeit über die Niere durchweg proportional zum Blutspiegel verläuft (FISCHER und WEINLAND, 1965).
Wird die Ausscheidung über die Niere beschleunigt, z.B. durch gesteigerte Diurese, dann wird die Ausnutzung verschlechtert.
Inwieweit die obengenannten Einflüsse und Voraussetzungen zu Veränderungen der Resultate beim Krankengut dieser Arbeit führten, wird bei der Besprechung der Ergebnisse diskutiert.

Hier ist anzumerken, daß die bei unseren Untersuchungen verabreichte Galactosemenge im optimalen, bereits erprobten Bereich lag und daher nicht mehr in Frage gestellt werden muß; es lag weder eine zu hohe Belastung vor, wo nach WALDSTEIN et al. (1960) der extrahepatische Galactoseabbau überwiegt und außerdem ein großer Teil der Galactose durch renale Elimination verlorengehen kann (HENNECKE, 1972), noch wurde eine niedrige Dosis (um 20 mg) verabreicht, wo die Präzision des Tests abnimmt, da bei einer Wellenlänge von 366 nm die ganz geringe Extinktionsdifferenz von 0,01 einer Galactosekonzentration von immerhin 5,29 mg/100 ml entspricht und bei einer Belastung von 20 mg die Galactosekonzentration in diesen methodisch ungünstigsten Bereich kommt.
Von seiten der Labormethode braucht so gut wie keine Einschränkung gemacht zu werden (ROMMEL, 1968), während die Aussagekraft des Tests die Fettleber nicht mit einschließt; die Ergebnisse von Fettleberkranken unterscheiden sich nur unwesentlich oder gar nicht vom Normalkollektiv (HENNECKE, 1972; NKOW, LORENTZ, 1970).

Die Grenzen des Aminopyrin-Atemtests sind darin zu erkennen, daß er mehr beinhaltet als die Abspaltung von zwei Methylgruppen in der Leber. Er umfaßt ebenso die Formiat- und Ameisensäureoxidation sowie die Verteilung von Kohlensäure im Körper und die Exhalation von CO_2 (AUREDAT et al., 1977).
Erhöhte körperliche Aktivität sowie Fieber und Hyperthyreose können zu einer Steigerung der endogenen CO_2-Produktion und damit zu einer Erniedrigung der spezifischen Aktivität von CO_2 in der Ausatmungsluft führen (CASPARY und REINOLD, 1976).

Die Demethylierungsfunktion der Leber wird durch bestimmte Medikamente (z.B. Halothan) gehemmt (HEMPEL et al., 1975) bzw. kann infolge eines induzierenden Effektes gewisser Substanzen (Phenobarbital, Diphenylhydantoin) zunehmen (HEPNER, VESELL, 1974; CASPARY et al., 1976).

Desweiteren muß hinsichtlich unserer Methode, 2 Stunden nach der Aminopyrin-Einnahme eine einmalige Messung der spezifischen Aktivität von CO_2 im Atem vorzunehmen, erwähnt werden, daß damit der Abfall der spezifischen Aktivität von CO_2 und die daraus resultierende Verschwindenskonstante nicht ermit-

telt werden kann sowie das Einzelmeßergebnis vermehrt das Risiko des Fehlresultats in sich birgt, und somit die Aussagekraft dieser Untersuchung relativiert wird.
Die Durchführung des Tests war in allen Fällen korrekt.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in Abbildungen dargestellt und Tabellen aufgeführt.
Sie umfassen zum einen die Halbwertszeit der Galactoseelimination und die Korrelationskoeffizienten r, welche die lineare Abhängigkeit der Eliminationswerte anzeigen sowie die Demethylierungsrate von Aminopyrin in Form der spezifischen Aktivität von 14-CO_2 als disintegrations per minute und die statistische Auswertung der Tests, zum anderen als Nebenbefunde die Transaminasen- und Bilirubinwerte sowie die Transfusionsraten und Blutdruckwerte.

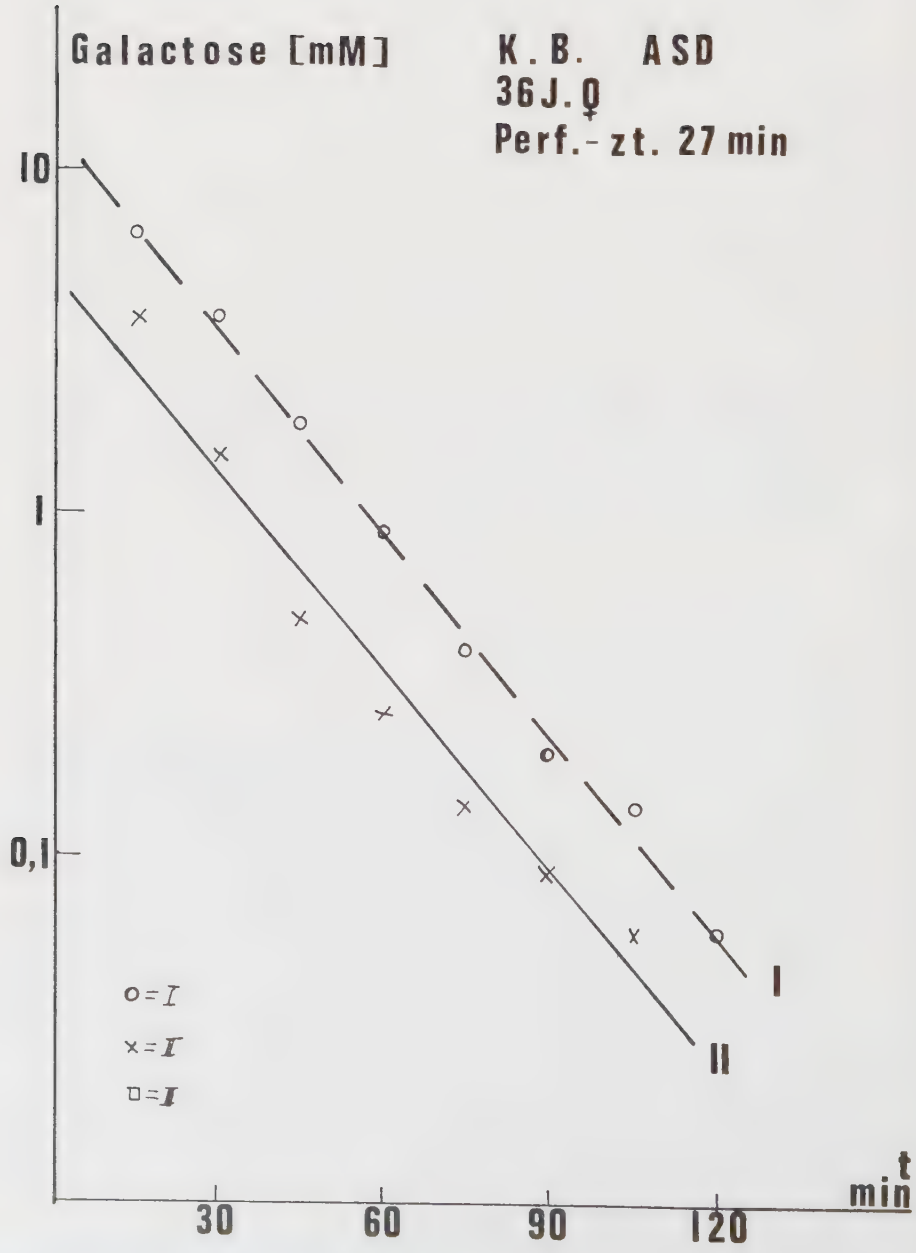
Ausführliche Legenden geben die notwendigen Erläuterungen.

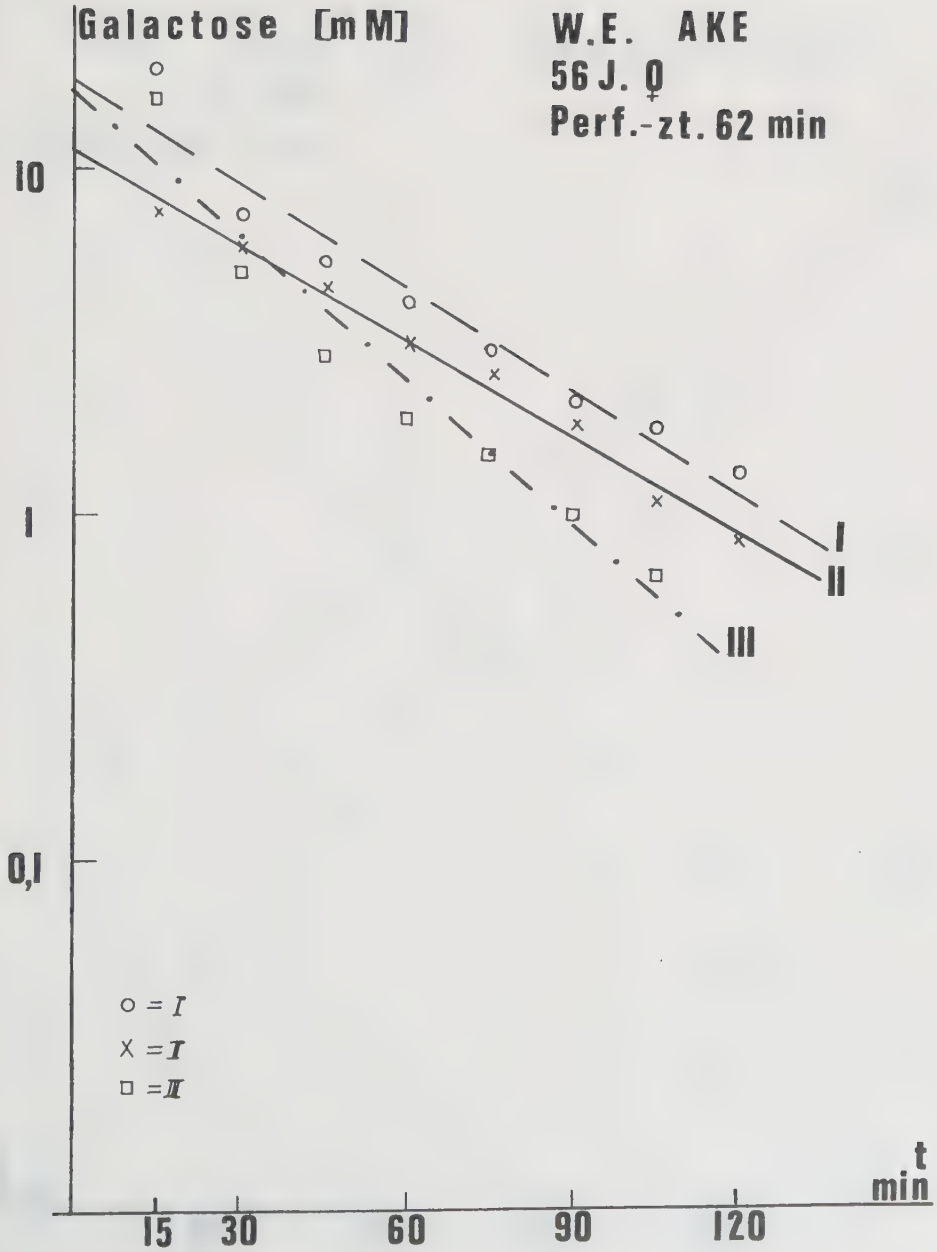
3.1 Galactoseelimination

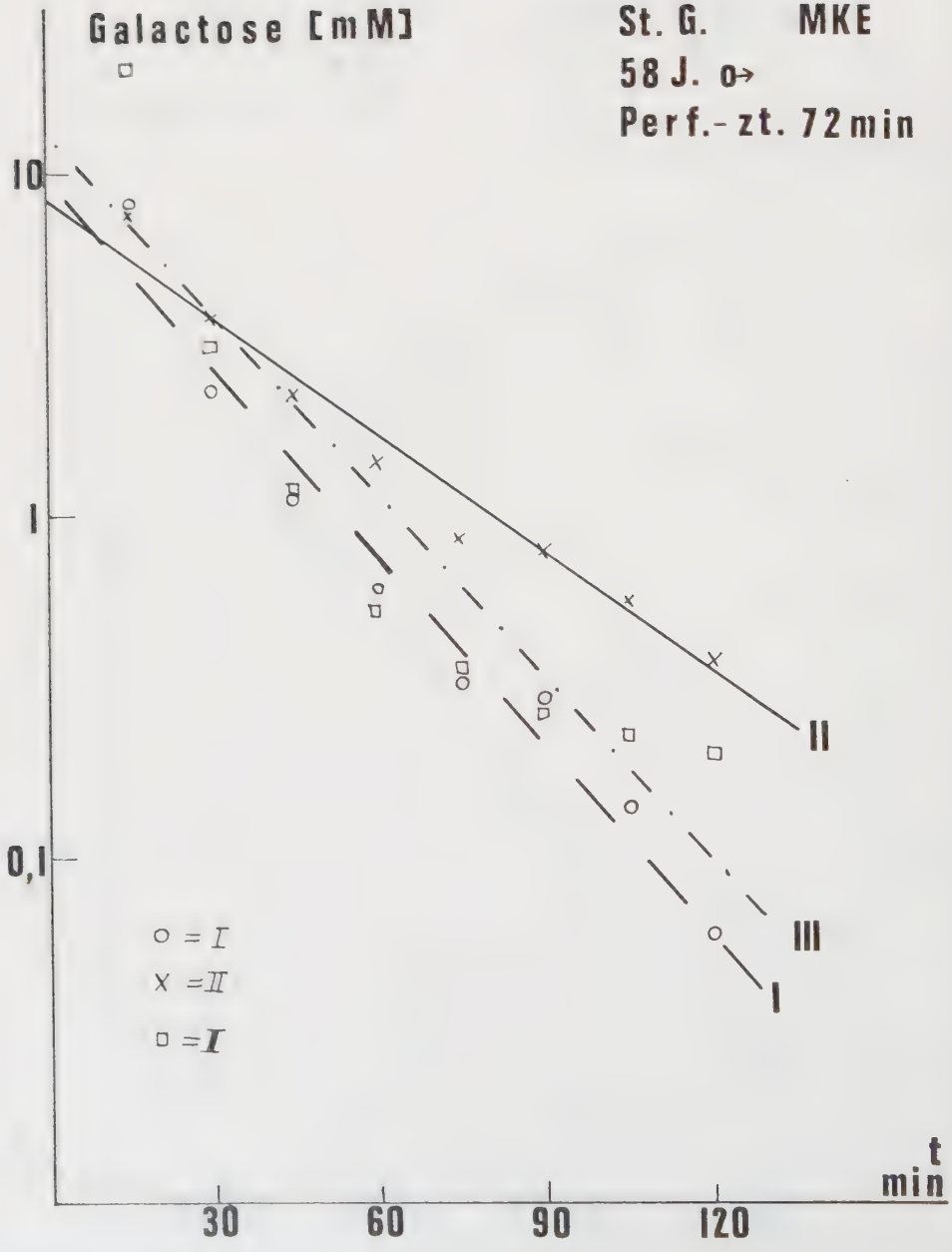
a) Abb. 1 - 11: Galactoseeliminationswerte und ihre Ausgleichsgeraden

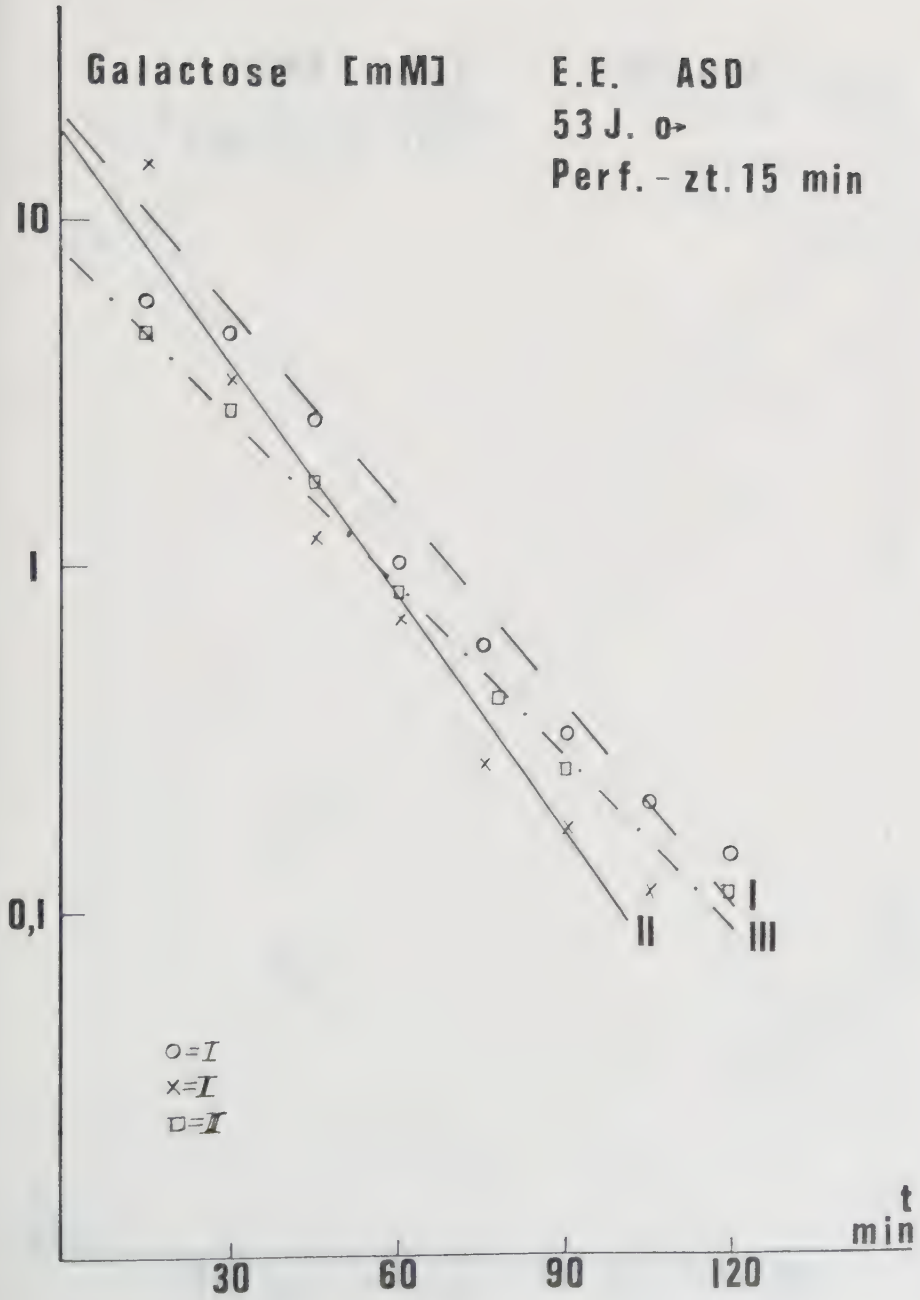
b) Tabelle 3 : Galactoseeliminationshalbwertszeiten

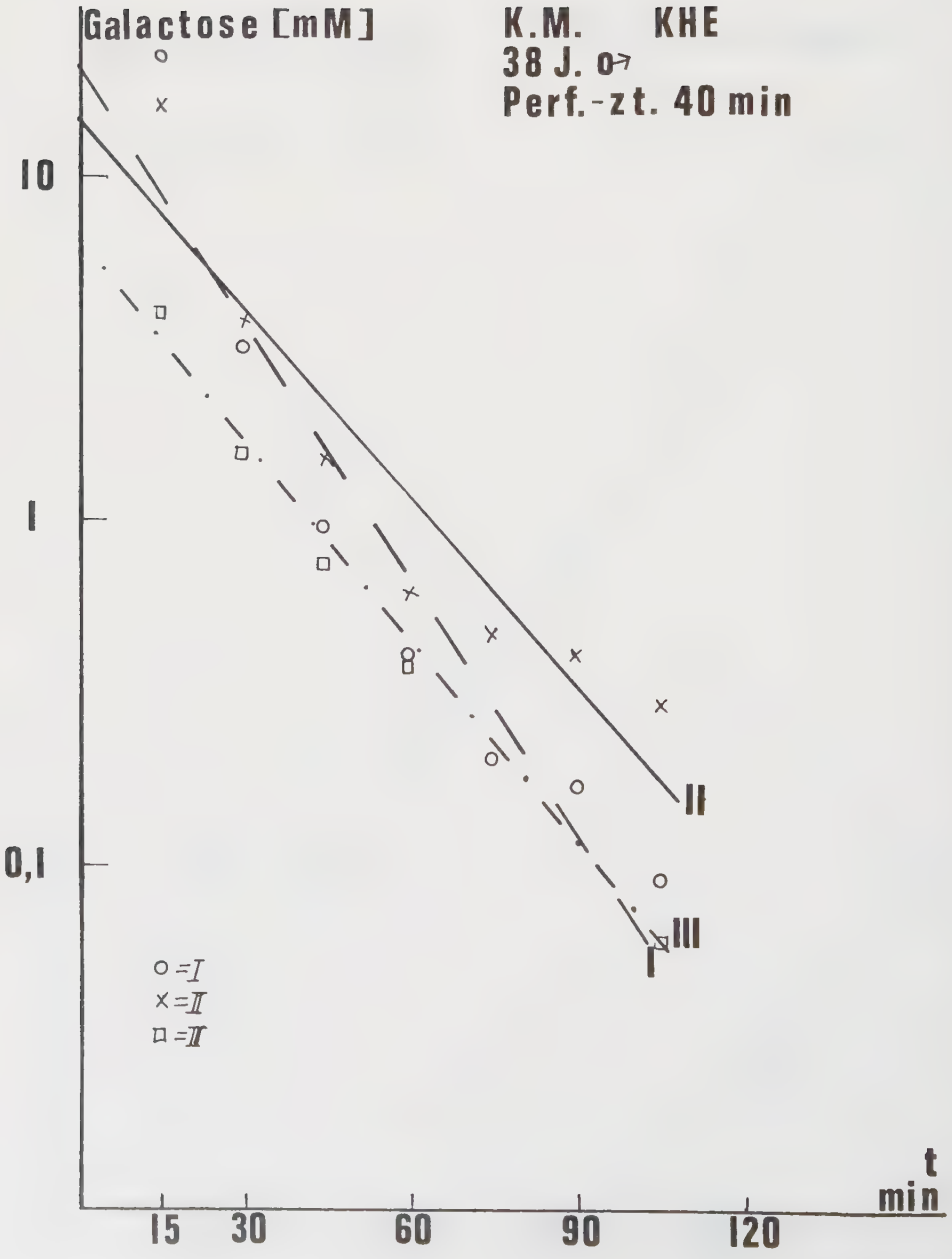
b) Tabelle 4 : Korrelationskoeffizienten r

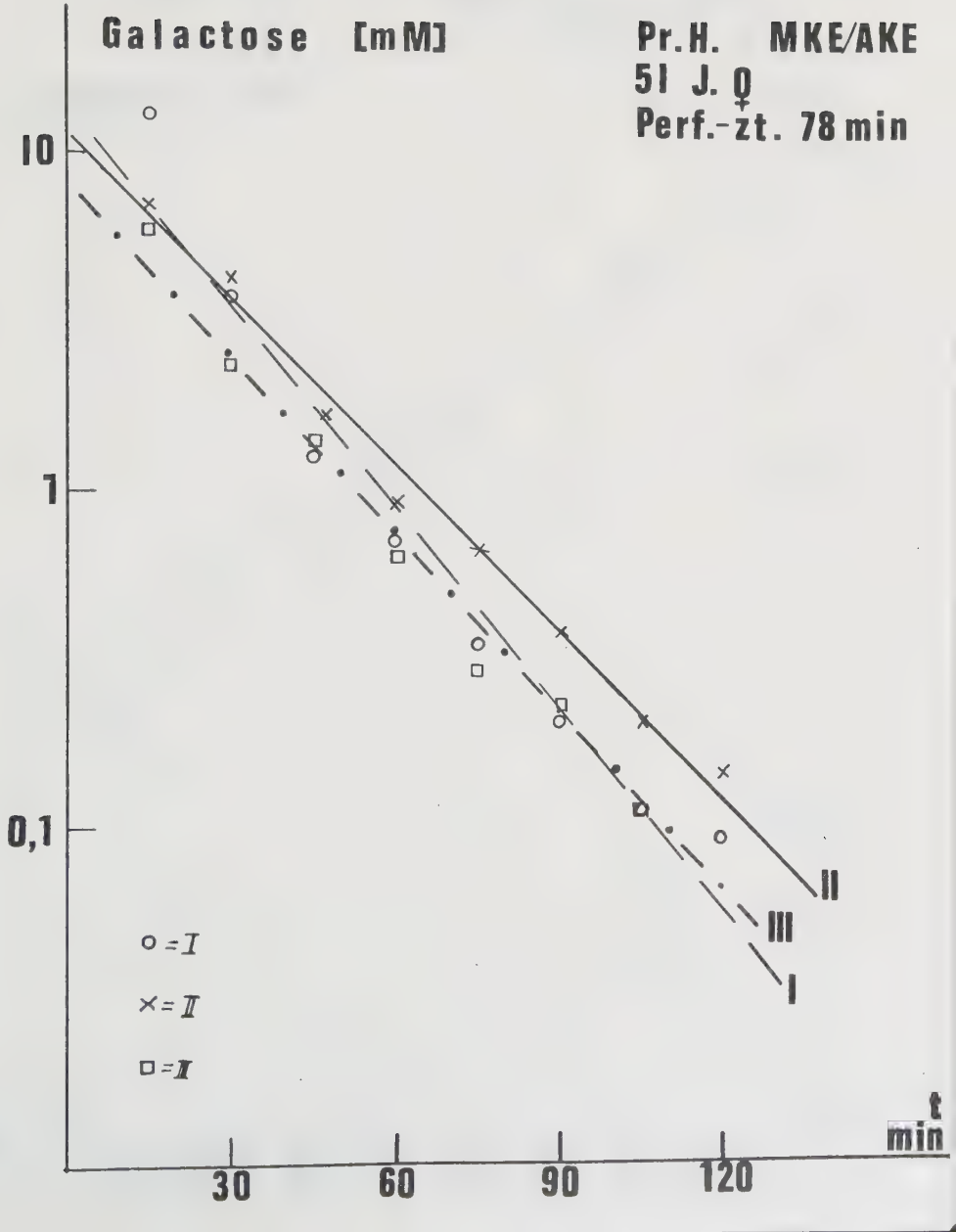

Galactose [mM]
K.B. ASD
36J.♀
Perf.-zt. 27 min
10
1
0,1
o = I
× = I
□ = I
I
II
t
min
30
60
90
120

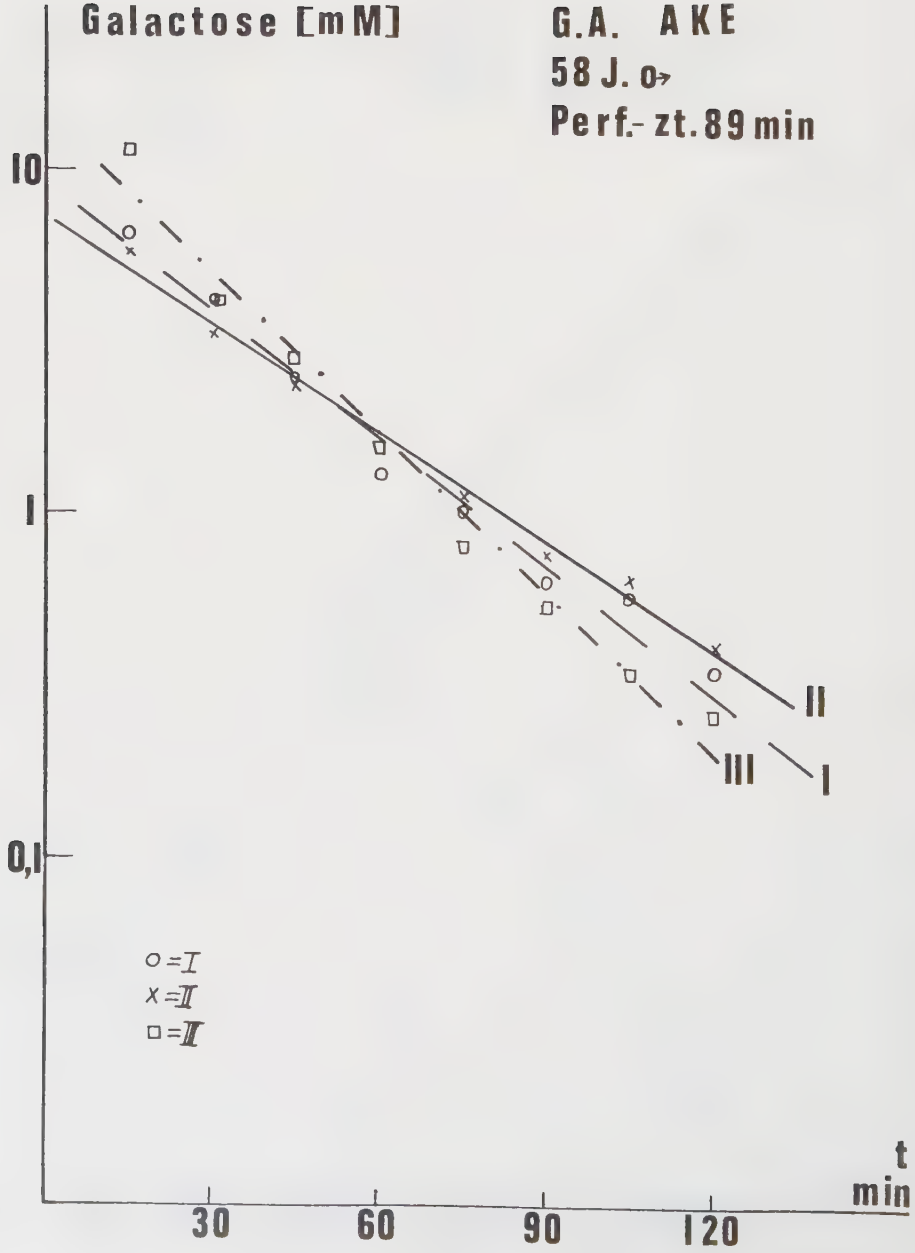

Galactose [mM]
W.E. AKE
56 J. ♀
Perf.-zt. 62 min
10
1
0,1
I
II
III
○ = I
× = I
□ = II
t
min
15
30
60
90
120

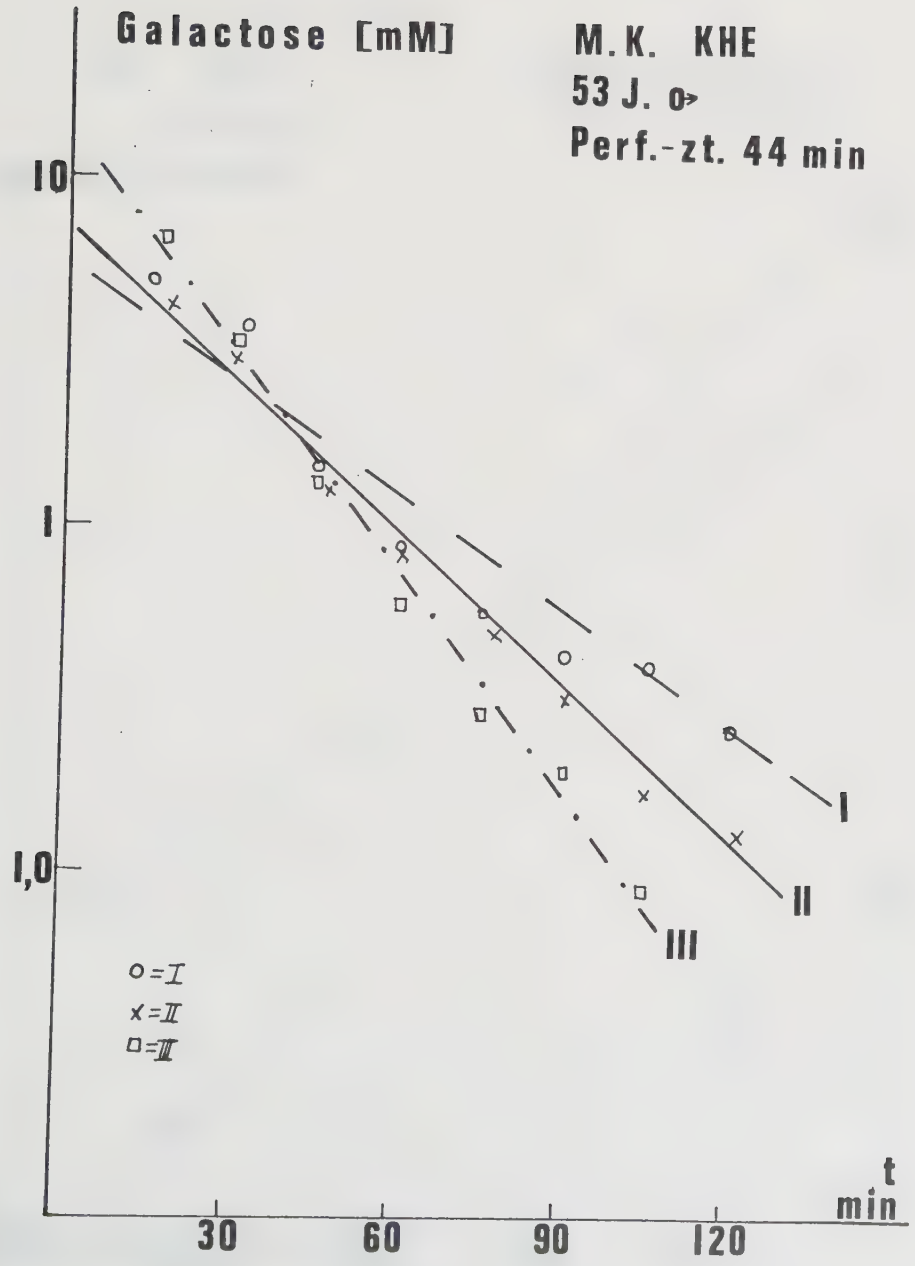

Galactose [mM]
St. G. MKE
58 J. o→
Perf.-zt. 72 min
10
1
0,1
II
III
I
○ = I
× = II
□ = I
t
min
30
60
90
120

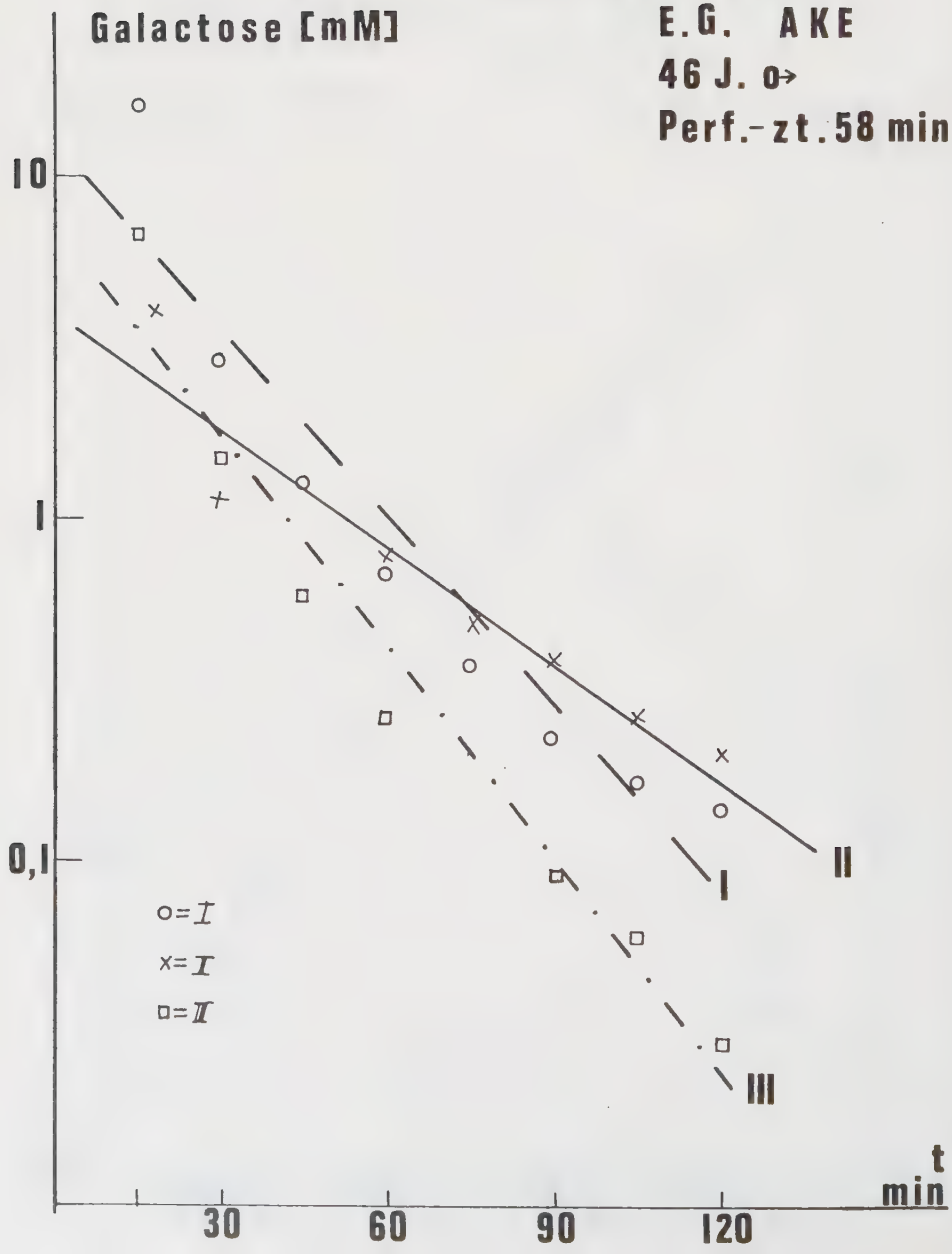

Galactose [mM]
E.E. ASD
53 J. o
Perf. - zt. 15 min
10
1
0,1
II
I
III
o=I
x=I
□=II
t
min
30
60
90
120

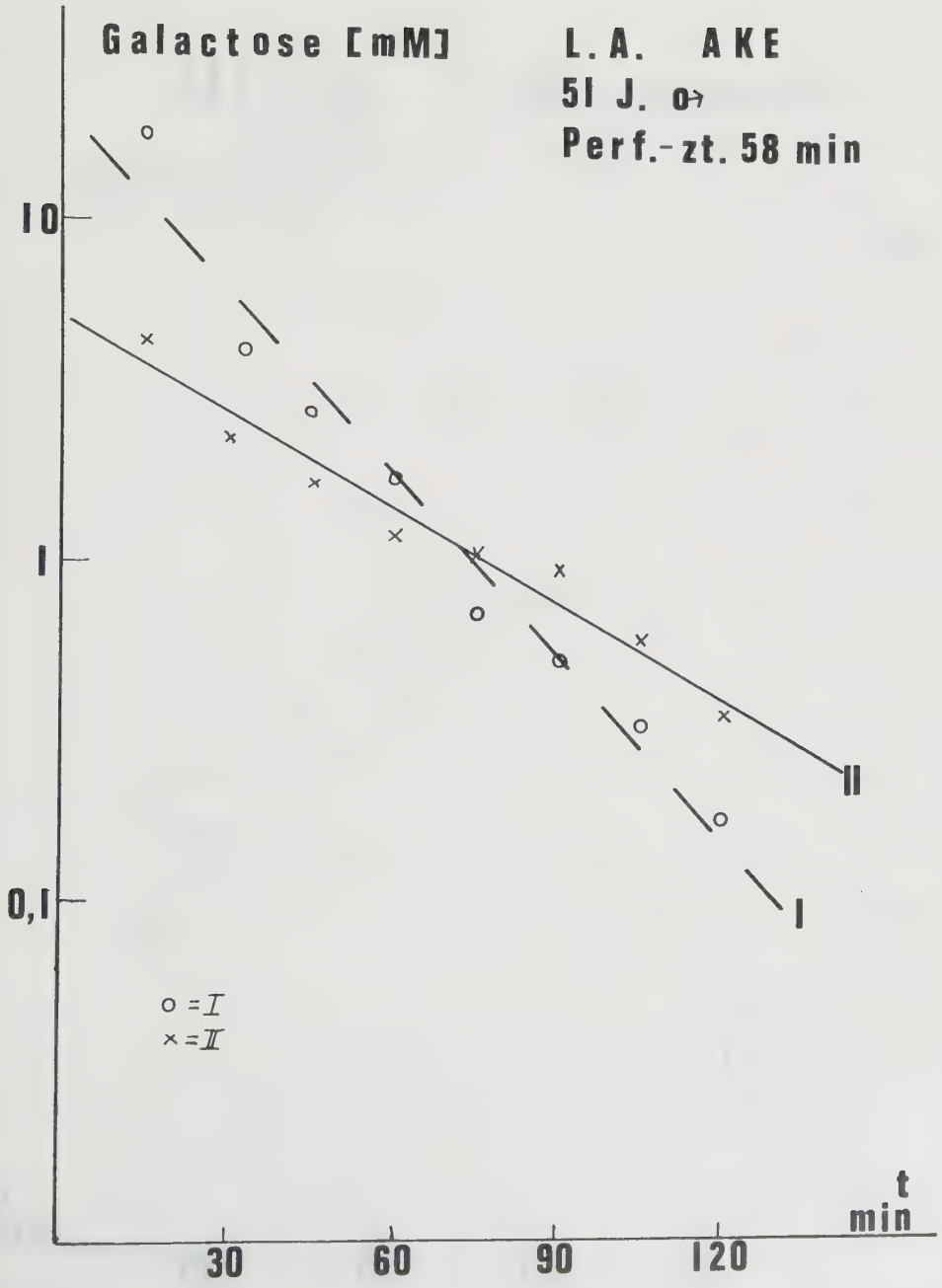

Galactose [mM]
K.M. KHE
38 J. o
Perf.-zt. 40 min
10
1
0,1
II
III
I
o = I
x = II
□ = III
t
min
15
30
60
90
120

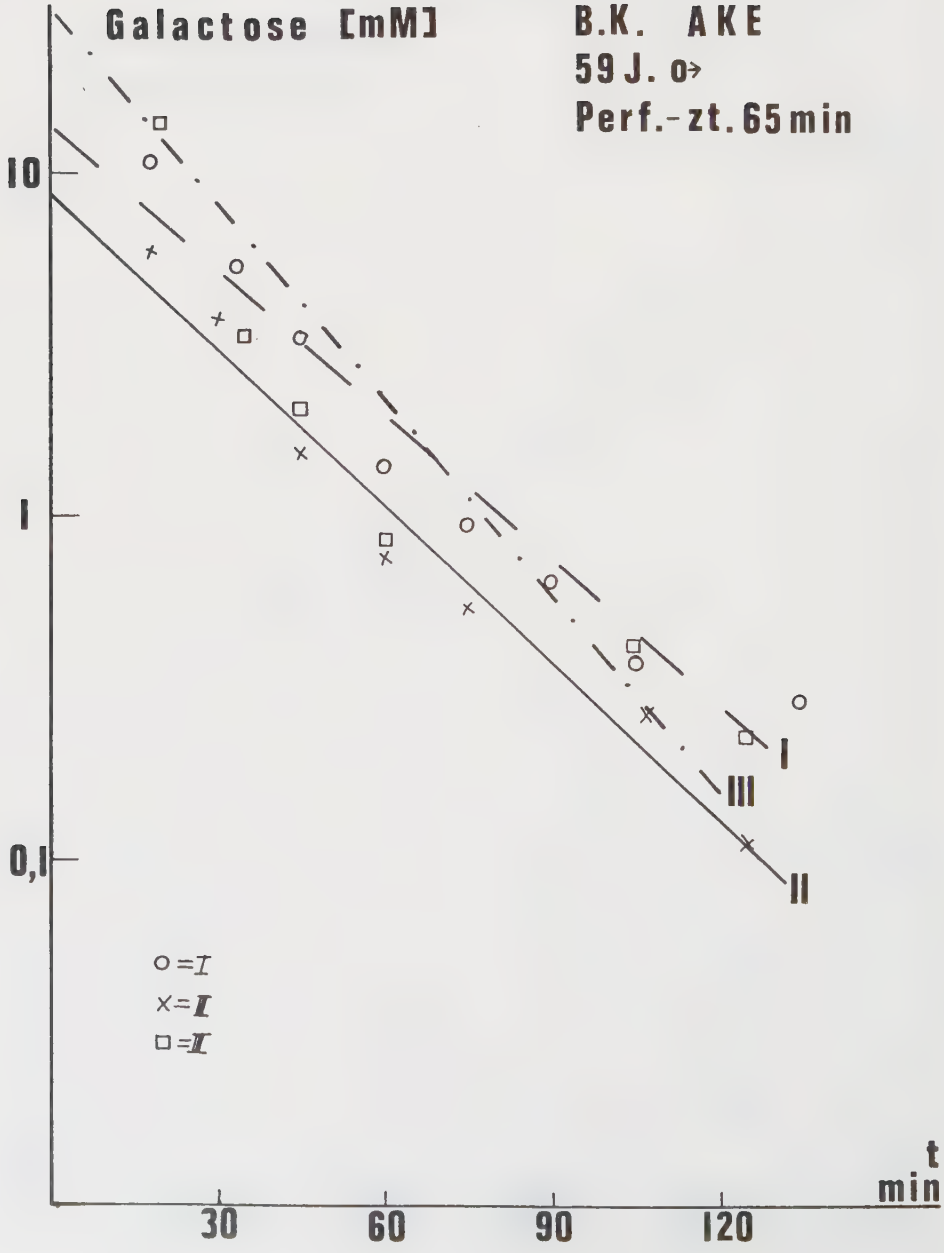

Galactose [mM]
Pr.H. MKE/AKE
51 J. ♀
Perf.-zt. 78 min
10
1
0,1
○ = I
× = II
□ = III
II
III
I
t
min
30
60
90
120


Galactose [mM]
G.A. AKE
58 J. o→
Perf.- zt. 89 min
10
1
0,1
o = I
x = II
□ = III
II
III
I
t
min
30
60
90
120


Galactose [mM]
M.K. KHE
53 J. o>
Perf.-zt. 44 min
10
1
1,0
I
II
III
o = I
x = II
□ = III
t
min
30
60
90
120


Galactose [mM]
E.G. AKE
46 J. o→
Perf.-zt. 58 min
10
1
0,1
o=I
x=I
□=II
I
II
III
t
min
30
60
90
120


Galactose [mM]
L.A. AKE
5l J. o→
Perf.-zt. 58 min
10
1
0,1
o = I
× = II
II
I
t
min
30
60
90
120


Galactose [mM]
B.K. AKE
59 J. o⊰
Perf.-zt. 65 min
10
1
0,1
I
III
II
o = I
x = II
□ = III
t
min
30
60
90
120

Nr.	Name	♀ ♂	Diagnose	Alter (J)	Gewicht (kg)	Operation	Narkose
1	K. B.	F	ASD	36	54	Verschluß	Va - Fe
2	W. E.	F	AOST (4)	56	55	AKE	DHB - Fe
3	S. G.	M	MST (3)	58	76	MKE	Va - Fe
4	E. E.	M	ASD	53	6o	Verschluß	Trap.- Haloth.
5	K. M.	M	KHE	38	8o	Aorto-cor. Bypass	Va - Fe
6	P. H.	F	AOST (3) MST (3)	51	52	Doppelkl.	DHB - Fe
7	G. A.	M	AOI (4)	58	56	AKE	Va - Fe
8	M. K.	M	KHE	53	63	Aorto-cor. Bypass	Va - Fe
9	E. G.	M	AOI (3)	46	68	AKE	Va - Fe
1o	L. A.	M	AOST (3-4)	51	55	AKE	DHB - Fe
11	B. K.	M	AOI AOST (3)	59	69	AKE	Trap.- Haloth.

Tabelle 1

Name	Oberfl. (m^2)	Perf.-Dauer (min)	Perf.-Vol. ($ml/min.m^2$)	Herzstillstand (min)	Cardiopl. (ml/kg)	Min. Temp. °C rect.	Ös.	Blut
K. B.	1,53	27	2719	9	1,85	34		27
W. E.	1,56	66	2667	41,4	7,2		22,3	17,5
S. G.	1,89	72	2423	4o,5	4,5	28		2o,8
E. E.	1,7o	15	2447	8,5	3,3	35,1		3o,5
K. M.	1,98	4o	2313	31,5	1,87	31		23
P. H.	1,48	78	2811	6o,5	6,8	29		25
G. A.	1,56	79	2667	56,5	6,3	29,5		24
M. K.	1,72	44	2418	32	-	-		-
E. G.	1,85	65	2476	38	5,8	3o,3		23,5
L. A.	1,36	6o	3o59	37	6,3	29		26,1
B. K.	1,77	67	2588	45	5,1	3o		22,8

Tabelle 2

Tabelle 3

Galactoseeliminationshalbwertszeiten (min)

Name	präoperativ	direkt postoperativ	1. postop. Tag
K.B.	16	16	
W. E.	30	33	22
S. G.	16	27	18
E. E.	15	14	18
K. M.	12	17	15
P. H.	14	19	18
G. A.	24	26	19
M. K.	26	22	13
E. G.	17	26	15
L. A.	17	31	
B. K.	21	20	15

Legende zu den Abbildungen 2 - 13 und Tabelle 3:
Galactoseeliminationswerte und deren Ausgleichsgeraden präoperativ (I), direkt postoperativ (II) und am ersten postoperativen Tag (III), Abszisse (linear): Zeit (t), Ordinate (logarithmisher Maßstab): Galactosekonzentration (mmol/l) und die sich daraus ergebenden Halbwertszeiten.
Pat. K. B.: die Galactoseelimination unterscheidet sich prä- und postoperativ nicht.
Pat. W. E.: die Ausgleichsgeraden weisen eine insgesamt geringe Steigung auf (HWZ 30-33-22 min); bei dieser Patientin bestand auf Grund des Vitiums eine Einflußstauung mit Lebervorschädigung. Eine mäßige Verlängerung der HWZ direkt postoperativ sowie eine deutliche Abnahme am 1. postoperativen Tag ist zu verzeichnen.
Pat. S. G.: eine deutliche Verlängerung der HWZ direkt postoperativ ist zu beobachten, während am 1. postoperativen Tag die HWZ wieder fast zum Ausgangswert zurückkehrt. Aus den in einem auswärtigen Krankenhaus erhobenen Befunden ging eine Lebervergrößerung mit leicht erhöhten Transaminasen hervor. Direkt präoperativ waren die Leberwerte im Normbereich.

Pat. E. E.: Während direkt postoperativ die HWZ sich kaum vom präoperativen Wert unterscheidet, ist sie am 1. postoperativen Tag mäßig verlängert.
Pat. K. M.: Direkt postoperativ nimmt die Halbwertszeit zu, um am 1. postoperativen Tag wieder etwas abzunehmen.
Pat. P. H.: Hier ist ebenfalls eine Verlängerung der HWZ direkt postoperativ zu registrieren, die am 1. postoperativen Tag kaum abnimmt. Trotz des schweren Vitiums war keine Lebervorschädigung bekannt, der Bilirubinwert lag allerdings präoperativ bei o,2 mg%.
Pat. G. A.: Mäßige Zunahme der HWZ direkt postoperativ, deutliche Abnahme am 1. postoperativen Tag. Präoperativ lag eine Einflußstauung mit Lebervergrößerung vor, Transaminasen waren im Normbereich, Bilirubin leicht erhöht (1,4 mg%).
Pat. M. K.: Die HWZ nahm bereits direkt postoperativ sowie weiterhin am 1. postoperativen Tag ab.
Pat. E. G.: Nach deutlicher Zunahme der HWZ direkt postoperativ geht diese am 1. postoperativen Tag unter den Ausgangswert zurück. Präoperativ bestanden keine Anzeichen für eine Herz-Dekompensation.
Pat. L. A.: Starke Abflachung der Galactoseeliminations-Ausgleichsgeraden direkt postoperativ. Keine Bestimmung der Galactoseelimination am 1. postoperativen Tag. Anamnestisch waren eine alkoholgeschädigte Leber sowie eine Belastungsherzinsuffizienz bekannt. Die Transaminasen stiegen postoperativ stark an bei gleichbleibendem Bilirubinwert.
Pat. B. K.: Ganz geringe Abnahme der HWZ direkt postoperativ und weitere Abnahme am 1. postoperativen Tag. Präoperativ keine Lebervergrößerung vorhanden, GPT geringfügig erhöht.

Tabelle 4

Korrelationskoeffizienten r

Name	I	II	III
K. B.	0,9979	0,9772	
W. E.	0,9696	0,9943	0,9684
S. G.	0,9843	0,9835	0,9249
E. E.	0,992	0,9794	0,9909
K. M.	0,9547	0,9389	0,9941
P. H.	0,9766	0,9924	0,9897
G. A.	0,992	0,9957	0,9902
M. K.	0,9742	0,9931	0,9948
E. G.	0,9551	0,956	0,9785
L. A.	0,9877	0,983	
B. K.	0,9714	0.981	0.9371

$r = \pm 1$ bedeutet loo% Korrelation (lineare Abhängigkeit). Die Werte zeigen durchgehend eine sehr gute lineare Abhängigkeit an. Die durchschnittliche Korrelation beträgt $r = 0,974 = 97,4\%$.

3.2. 14-C-Aminopyrin-Demethylierung

Tabelle 5

Name	I	II	III
K. B.	359	325	-
W. E.	-	408	405
S. G.	385	425	401
E. E.	406	-	337
K. M.	420	416	396
P. H.	478	320	304
G. A.	252	326	250
M. K.	426	372	344
E. G.	378	260	304
L. A.	334	480	-
B. K.	368	436	432

Legende: Aminopyrindemethylierungsrate in dpm/2 mmol CO_2
I = präop., II = direkt postop., III = 1. postop. Tag.
Von I nach II ist bei 5 Patienten (K. B., K. M., P. H., M. K., E. G.) eine Abnahme der Demethylierungsrate zu beobachten, die allerdings nur bei 2 Patienten sehr deutlich war (P. H., E. G.); in den übrigen Fällen lag eine Zunahme vor.
Von II nach III war bei allen außer einem Patienten (E. G.) ein sehr mäßiges, in einem Fall nur etwas stärkeres (G. A.) Abfallen der Demethylierungsrate festzustellen.
Probe Nr. I von Pat. W. E. und Probe Nr. II von Pat. E. E. gingen verloren, würden das Ergebnis aber nicht maßgeblich verändern (siehe statistische Auswertung).

3.3. Statistische Auswertung

Zeichen-Rangsummen-Test für gleichartige Paare von Wilcoxon (WEBER, 1967)

a) für den Galactosetoleranz-Test.

Tabelle 6

Name	I	I ⟷ II Diff.	RP	II	II ⟷ III Diff.	RP	III	I ⟷ III Diff.	RP
K. B.	16	0	-	16	-	-	-	-	-
W. E.	30	- 3	- 4	33	11	8,5	22	8	8
S. G.	16	-11	- 9	27	9	6,5	18	- 2	- 1,5
E. E.	15	1	1,5	14	- 4	- 3	18	- 3	- 3,5
K. M.	12	- 5	-6,5	17	2	2	15	- 3	- 3,5
P. H.	14	- 5	-6,5	19	1	1	18	- 4	- 5
G. A.	24	- 2	- 3	26	7	5	19	5	6
M. K.	26	4	5	22	9	6,5	13	13	9
E. G.	17	- 9	- 8	26	11	8,5	15	2	1,5
L. A.	17	-14	-10	31	-	-	-	-	-
B. K.	21	1	1,5	20	5	4	15	6	7
		$R_+ = 8$			$R_+ = 42$			$R_+ = 31,5$	
		$R_- = 47$			$R_- = 3$			$R_- = 13,5$	
		s.			s.			n.s.	

Legende: RP = Rangplatz, R = Rangsumme.

Es werden die Galactoseeliminations-Halbwertszeiten präoperativ / direkt postoperativ, direkt postoperativ / 1. postoperativer Tag und präoperativ / 1. postoperativer Tag verglichen.

Es ergibt sich eine Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ und einem Stichprobenumfang von $n = 11 - 1 = 10$ für den Unterschied der Galactoseeliminationshalbwertszeit zwischen prä- und direkt postoperativem Untersuchungsergebnis (zweiseitiger Test).

(Siehe Tafel 25, Seite 651 in Weber, Statistik, 1967).

Für die Richtung des Tests gilt folgendes: Es ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p = 0,025 signifikant, daß die Galactoseeliminationshalbwertszeit direkt postoperativ höher liegt als präoperativ (einseitiger Test).
Zwischen den direkt postoperativ und einen Tag später durchgeführten Untersuchungen ist der Unterschied der Galactoseeliminationshalbwertszeit signifikant bei p = 0,02 und n = 9. Der einseitige Test ist signifikant bei p = 0,01. Die Richtung zeigt an, daß die Galactoseeliminationshalbwertszeit von II nach III wieder abnimmt.

b) Aminopyrin-Atemtest

Tabelle 7

Name	I	I⟷II Diff.	I⟷II RP	II	II⟷III Diff.	II⟷III RP	III	I⟷III Diff.	I⟷III RP
K. B.	359	34	2	325	-	-	-	-	-
W. E.	-	-	-	408	3	1	405	-	-
S. G.	385	-40	-3	425	24	5	401	-16	-2
E. E.	406	-	-	-	-	-	337	69	5
K. M.	420	4	1	416	20	4	396	24	3
P. H.	478	158	9	320	16	3	304	174	8
G. A.	252	-74	-6	326	76	8	250	2	1
M. K.	426	54	4	372	28	6	344	82	7
E. G.	378	118	7	260	-44	-7	304	74	6
L. A.	334	-146	-8	480	-	-	-	-	-
B. K.	368	-68	-5	436	4	2	432	-64	-4
		$R_+ = 23$			$R_+ = 29$			$R_+ = 30$	
		$R_- = 22$			$R_- = 7$			$R_- = 6$	
		n.s.			n.s.			n.s.	

Der Stichprobenumfang von den Untersuchungen I, II und III beträgt n = 9, 8 und 8. Der Test ist in keinem Falle signifikant.

Um eine Vergleichsebene mit dem Galactosetoleranztest herzustellen, muß geprüft werden, inwieweit die fehlenden Proben von W. E. und E. E. die statistische Auswertung beeinflussen.
Nur beim Ergebnis von I gegen III könnte sich die Probe Nr. I von Pat. E. E. auf den statistischen Test auswirken, wenn die Differenz einen positiven Rangplatz erhielte. Damit wäre der Stichprobenumfang n = 9, die kleinere der beiden Rangsummen bleibt - 6 und der Unterschied der Demethylierungsrate wäre damit bei $p = 0{,}05$ signifikant.

Abb. 12

Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte der Galactoseeliminationshalbwertszeiten sowie der AP-Demethylierung.
Man sieht aus der graphischen Darstellung, daß die 14-C-Aminopyrin-Demethylierung sich im Verlauf der Untersuchungen praktisch nicht ändert, während eine deutliche Beeinträchtigung der Galactoseelimination in der unmittelbar postoperativen Phase ausfällt, die am 1. postoperativen Tag wieder vollständig behoben ist.

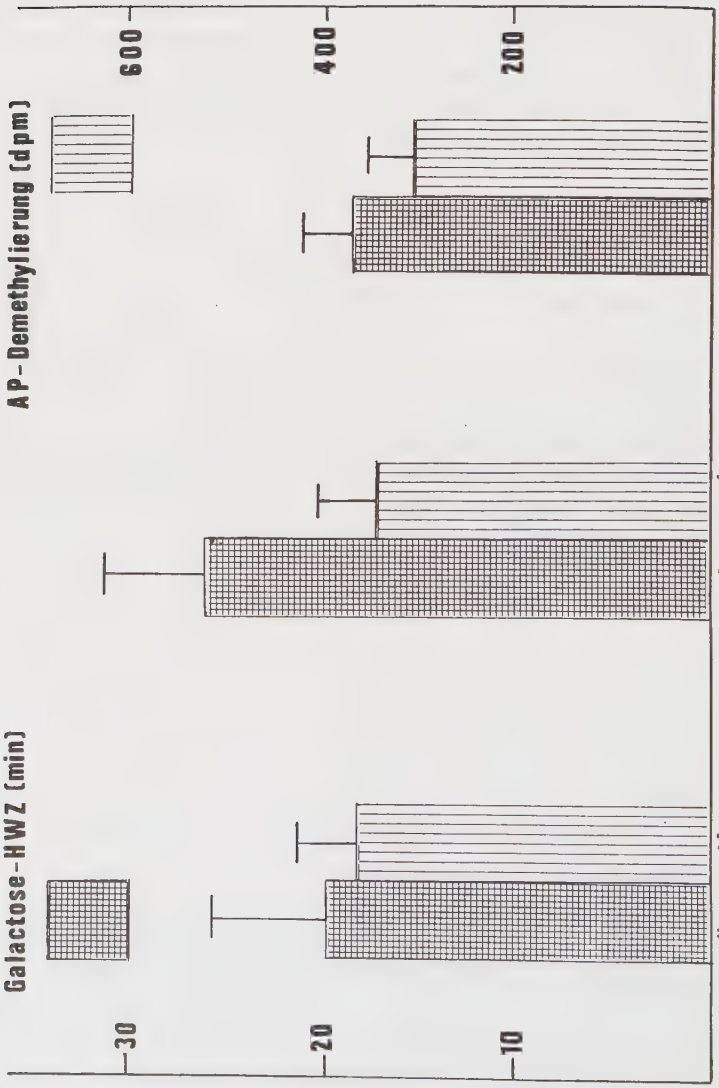

Galactose-HWZ (min)
30
20
10
AP-Demethylierung (dpm)
600
400
200
präoperativ
postoperativ
1.postop.Tag

Abb. 12

3.4. Sonstige Daten und Befunde

a) Arterieller Mitteldruck während der Perfusion

Tabelle 8

Name	arterieller Mitteldruck (mm Hg) max.	min.	Perf.zeit (min)
K. B.	50	40	27
W. E.	120	60 (60 min)	66
S. G.	160	60 (60 min)	72
E. E.	55	20	15
K. M.	130	60 (30 min)	40
P. H.	80	30	78
G. A.	80	40	79
M. K.	130	70 (5 min)	44
E. G.	110	30	65
L. A.	110	45 (50 min)	60
B. K.	80	20 (20 min)	67

Um das intraoperative Kreislaufverhalten deutlich werden zu lassen, ist die Dauer des minimalen Drucks in Klammern angegeben. Anzumerken ist weiterhin, daß bei Pat. S. G. postoperativ 20 min ein RR von 85/55 mm Hg bestand.

b) Transfusionsraten (ml)

Tabelle 9

Name	
K. B.	500
W. E.	1500
S. G.	2000
E. E.	500
K. M.	500
P. H.	2000
G. A.	2500
M. K.	500
E. G.	1500
L. A.	1000
B. K.	500

c) Transaminasen- und Bilirubinwerte

Tabelle 9

Name	SGOT/SGPT (mU/ml)			Bilirubin (mg %)		
	prä-	postop.	8-10 Tage postop.	prä- ges.	postop. ges.	dir.
K. B.	5/ 2	36/ 9		1,0	1,0	
W. E.	13/ 4	32/ 7		1,4	2,2	0,8
S. G.	9/ 7	42/21	30/34	1,0	4,8	1,6
E. E.	7/ 3	19/6	8/13	0,8	2,5	0,8
K. M.	8/13	13/10		0,6	0,6	
P. H.	8/10	41/19		2,0	4,8	1,3
G. A.	16/11	33/11	16/11	1,4	3,6	1,8
E. G.	6/ 7	29/13	13/20	0,6	1,0	
L. A.	20/12	159/43	28/31	0,4	0,5	
M. K.	-/-	-/-		1,0	1,?	
B. K.	19/26	37/28	14/38	0,9	2,0	0,6

Postoperativer Anstieg vor allem der SGOT (meist über den Grenzwert hinaus), bei Pat. L. A. stärkere, die Norm übersteigende, sonst mäßige Zunahme der SGPT, in der Norm bleibend. Bei einigen Patienten fällt 8 - 10 Tage postoperativ eine Zunahme der SGPT auf.

Pat. G. A. wies bis zum 5. postoperativen Tag ansteigende Bilirubinwerte auf und zwar 4,0, 4,3 (3,2 dir.), 6,5, 8,0 (1,9 dir.) mg %.

Bei den anderen Patienten direkt postoperativ geringer bis mäßiger, in 2 Fällen deutlicher Anstieg des Gesamtbilirubins, bei Werten von 2,0 mg % und mehr auch Erhöhung des direkten Bilirubins.

4. Exkurs

Da nach LILLEHEI (1962a) und BAUST (1971) während des extrakorporalen Kreislaufs ein "kontrollierter Schock" bzw. eine Zentralisationsreaktion vorliegt, sollen an dieser Stelle vor der Besprechung der Ergebnisse dieser Arbeit eingehendst die maßgeblichen Faktoren, die zur Leberschädigung im Schock führen sowie die Folgen in Form von Art und Ausmaß der Schädigung erörtert werden.

4.1 Ursachen für eine Leberschädigung im Schock

Im Schock kommt es im Stadium der Zentralisation zu einer Drosselung der Durchblutung der Haut, der Muskulatur, der Nieren und des Splanchnicusgebietes. Das Splanchnicusgebiet umfaßt im hämodynamischen Sinn das Stromgebiet des Truncus coeliacus - ohne die A. hepatica communis - sowie die von den Mesenterialarterien versorgten Bereiche. Die Splanchnicusdurchblutung beträgt 28% des Herzzeitvolumens und erreicht damit im Vergleich zu anderen Organgebieten den höchsten Wert. Eine Minderung der Durchblutung des Splanchnicusgebiets muß sich unmittelbar auf die Leberdurchblutung und somit auf die Leberfunktion auswirken, da der venöse Abstrom aus dem Splanchnicusgebiet über die Vena portae in das Kapillarsystem der Leber führt (MESSMER, 1967).
Von Bedeutung ist die starke sympathico-adrenerge Innervation. Nach PANZNER (1969) konnte schon PAL (1888) bei Reizung des N. splanchnicus Auswirkungen auf den Leberkreislauf beobachten. So wurden die Sinusoide fast alle blutleer, wahrscheinlich infolge des verminderten Zuflusses. MAUTNER und PICK (1911) stellten eine Verkleinerung des Lebervolumens nach Adrenalingabe fest. BEARN et al. (1951) fanden dagegen beim Menschen nach Adrenalininfusion einen Anstieg des Leberflusses infolge einer Minderung des Gefäßwiderstandes im Splanchnicusgebiet. SHOEMAKER et al. (1961) sahen eine Dosisabhängigkeit der Adrenalinwirkung. Bei hohen Dosen stellten sie eine Abnahme des Leberflusses fest, wenn die Infusion in die Femoralvene eines Tieres vorgenommen wurde.

Bei Verabreichung des Adrenalins in die Pfortader fanden sie nur eine geringe Änderung des Flusses, aber eine Zunahme des Druckgradienten Pfortader - Lebervene. Untersuchungen mit Noradrenalin, das in die Femoralvene injiziert wurde, erbrachten beim Hund eine zunehmende Flußminderung bei steigenden Dosen (TURK und SHOEMAKER, 1962).
Wurde Noradrenalin in die Vena portae appliziert, so trat eine Änderung des Blutdrucks und des Leberflusses verzögert ein, während ein schneller Anstieg des Pfortaderdrucks erfolgte. TERAMOTO und SHUMACKER (1963) fanden, daß kleine Dosen von Noradrenalin den Leberfluß erhöhen, während große Dosen den gegenteiligen Effekt hatten.
Nach GREEN und KEPCHAR (1959) überwiegen im Splanchnicusgebiet alphaadrenerge Rezeptoren, die für die Vasoconstriction verantwortlich sind, gegenüber betaadrenergen Rezeptoren. Im Schock werden vor allem die Alpha-Rezeptoren stimuliert. GREEN et al. (1959) fanden beim Hund die stärkste adrenerge Potenz im Mesenterialarteriengebiet, die geringste sympathico-adrenerge Reaktion stellten sie im Stromgebiet der A. hepatica fest; der Effekt an der Portalvene lag dazwischen.
Die stärkste Durchblutungsminderung findet sich nach LILLEHEI (1964) in der A. mesenterica superior, unabhängig von der Genese des Schocks. LONGERBEAM et al. (1962) berichteten über die größte Durchblutungsminderung in den Mesenterialarterien im Vergleich gesehen zur Flußmenge in der A. carotis und den Nierengefäßen bei Hunden im hämorrhagischen Schock. Sie konnten ebenfalls über eine Minderung des Flusses und über eine Zunahme des Widerstandes in den Mesenterialarterien im Adrenalinschock berichten.
Der venöse Abstrom über die Pfortader wird infolge der Verminderung des arteriellen Einstroms in die A. mes. sup. akut vermindert. STREICHER und KÖBLER (1967) beobachteten im experimentellen Schock die Durchblutungsverhältnisse beim Hund. Sie konnten an der Pfortader den stärksten Abfall der Durchblutung feststellen, während die Aorta renalis, die A. femoralis und vor allem die A. hepatica eine geringere Reaktion zeigten.

MULLER und SMITH (1963) haben beim Hund mit einem elektromagnetischen Flußmesser den portalen und arteriellen Fluß im mäßigen und schweren hämorrhagischen Schock gemessen. Sie beobachteten dabei einen stärkeren Abfall des portalen Flusses gegenüber dem arteriellen Fluß. In der Arterie war eine mäßige Widerstandserhöhung zu verzeichnen, während in der Pfortader ein geradezu überstürzter Anstieg des Widerstandes festzstellen war.
Nach SMITH et al. (1955) gewinnt die A. hepatica im Schock aufgrund der stärkeren Verminderung des Flusses der Pfortader bezüglich der Sauerstoffversorgung des Lebergewebes an Bedeutung. Der Gradient der Sauerstoffsättigung Pfortader - Lebervene ist nur gering reduziert, während der Gradient A. hepatica - V. hepatica zunimmt. Dies bedeudet, daß die Arterie der Leber im Schock mehr Sauerstoff liefert als unter normalen Bedingungen.
Nach SMITH und VERAGUT (1964) ergibt sich aber trotz der relativen Erhaltung des Flusses in der A. hepatica während des Schocks, die eine verminderte Reaktion der Arterie auf vasoconstrictorische Substanzen widerspiegelt, als Nettoergebnis der Kreislaufänderung in der Leber im Schock eine verminderte Perfusion der Leber mit folgender Anoxie.
Das Verhältnis der portalvenösen zur arteriellen Durchblutung beträgt normalerweise 2:1 (DRAPANAS et al., 196o; BRADLEY, 1963). Größere Schwankungen sind möglich. Nach GRAYSON (1954) besteht eine Abhängigkeit vom Blutdruck. Bei einem Blutdruck von 8o mm Hg erreicht der arterielle Anteil der Leberdurchblutung den höchsten Wert. Das Verhältnis von arteriellem und portalvenösem Anteil am Gesamtleberfluß verschiebt sich bei höheren und niedrigeren Blutdruckwerten zugunsten der Pfortader. Zum vollständigen Stillstand der Blutzirkulation soll es in der A. hepatica bei sehr niedrigen Blutdruckwerten wahrscheinlich infolge Unterschreitung des "kritischen Drucks" kommen. GRAYSON (1954) sah die Aufrechterhaltung der Blutversorgung der Leberzellen in einem Regulationsmechanismus, der intrinsic regulation, begründet, der unter einem Druck von 6o mm Hg ausbleibt.

Auch nach LUTZ und BAUEREISEN (1971) scheint in der Leber ein organspezifischer Regelmechanismus, die sog. veno-arterielle Reaktion, zu bestehen, der für die Aufrechterhaltung der Blutversorgung der Leber zuständig ist, wenn sich der Leberfluß infolge allgemeiner Kreislaufregulationen verändert. So nimmt die arterielle Perfusion bei einer verminderten portalen Perfusion zu.
Nach THIEL et al. (1976) gewährleistet die arterielle Kompensation nicht immer einen vollen Ausgleich einer erniedrigten portalen Durchblutung, da die A. hepatica ca. max. nur 1200 ml/min aufzubringen vermag. (Diese Aussage wurde von THIEL et al. hinsichtlich der porto-cavalen Shuntoperation bei Leberzirrhose gemacht.) Als Basisflußwert werden beim Menschen 1500 ml/min angenommen (BRADLEY, 1963).
LIEHR et al. (1977) vermuteten, daß eine ausschließlich arterielle Leberdurchblutung sich auf die Leberfunktion nachteilig auswirkt, da nicht nur der quantitative, sondern auch der qualitative Blutfluß für die Leberfunktion von Bedeutung ist. Sie stützen ihre Aussage u.a. auf die Befunde von GRÜN et al., die feststellen konnten, daß nach porto-cavaler Anastomose bei Ratten eine Atrophie der Leberzellen ausbleibt, wenn der hämodynamisch unbedeutende Pfortaderfluß der Bauchspeicheldrüse erhalten bleibt.
Nach ALLGÖWER (1965) konnten schon ENGEL et al. (1943) im Zusammenhang mit bereits blockierten Stoffwechselfunktionen bei noch aufrechterhaltener Leberdurchblutung beweisen, "daß die Durchströmung der Pfortader wichtiger ist als diejenige der A. hepatica, und daß letztere die Verminderung des portalen Blutflusses nicht wesentlich kompensieren kann".
Wie bereits erwähnt, ist die hämodynamische Situation des Splanchnicusgebietes im Schock als wesentlicher pathogenetischer Faktor für die Beeinträchtigung des Organismus zu sehen. Hier soll nochmals näher darauf eingegangen werden.
Durch die Vasoconstriction der Mesenterialgefäße wird eine Minderdurchblutung des Darmes verursacht, die mit einer verminderten Perfusion der Leber einhergeht. Die Minderdurchblutung trifft im Darmgebiet auf ein gegen O_2-Mangel empfindliches Gewebe mit hohem Sauerstoffverbrauch, woraus eine hypoxische Zellschädigung resultiert (MESSMER, 1967; GRUBER, 1967).

Infolge der Hypoxie des Gewebes wird die Reaktivität der Gefäßmuskulatur verändert. Dieser Vorgang wird als schockspezifische Vasomotion bezeichnet (MESSMER, 1967). Während die primär konstiringierten präcapillaren Arteriolen dilatiert werden und der arterielle Einstrom damit wieder zunimmt, bleibt der venöse Abstrom infolge der Plasmafiltration ins Gewebe und der daraus resultierenden Erhöhung des interstitiellen Drucks blockiert. Da dies auch die Leberstrombahn (speziesunabhängig) betrifft, ist ein Anstieg des Pfortaderdrucks die Folge. Der sich bildende Blutstau im Capillargebiet und die Erhöhung des Filtrationsdrucks bedingen starke Plasmaverluste. Dies führt im Sinne eines circulus vitiosus zur Verstärkung der Hypovolämie und letztlich zur Irreversibilität des Schocks.
Daß die Leber im Schock große Plasmamengen und Erythrozyten aus dem Kreislauf auszuschalten vermag, konnten nach ALLGÖWER (1965) VILLE und SHOEMAKER durch Messung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens im Schock beim Hund zeigen.

Nach SMITH und VERAGUT (1964) geht aus mehreren Schockexperimenten beim Hund hervor, daß sich im Schock eine Leberausflußsperre sowie eine Stauung der Leber und des Splanchnicusgebietes entwickelt. Aus der Absonderung von Blut in Leber und Darm wie z.B. im Endotoxin- und anaphylaktischen Schock (MAUTNER und PICK, 1929; McLEAN und WEIL, 1956) resultiert ein früher Blutdruckabfall, ein verminderter venöser Rückfluß und eine Abnahme der Auswurfmenge des Herzens.

Die hämodynamischen Veränderungen im Schock beim Hund sind zwar aufgrund spezifischer anatomischer Unterschiede nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, doch gibt es nach SMITH und VERAGUT (1964) einige Anhaltspunkte für eine mäßige Leberausflußsperre beim Menschen. So wird angeführt, daß CHILD et al. bei Patienten mit gesunder Leber über eine portale Hypertension nach Adrenalingabe, wenn auch in weit geringerem Maße als beim Hund, berichten konnten. Auch pathologisch-anatomische Befunde der Leber und des Darms, wie akute portale Stauung, fokale zentrale Nekrose, Darmhämorrhagie und Darmnekrosen (nach SMITH und VERAGUT, 1964; MOON, 1948; ALLENBERG und OSSERMAN, 1951; MING und LEVITAN, 196o)

werden als indirekter Beweis angegeben.
ZIMMERMANN (1967) mißt der acidotischen Schwellung der von Kupfferschen Sternzellen sowie der Beeinträchtigung ihrer phagozytierenden Eigenschaften hinsichtlich einer intrahepatischen Lebersperre eine gewisse Bedeutung zu.

Außer den hämodynamischen Faktoren sind sehr wahrscheinlich auch sekundäre Veränderungen im Gewebe am Schockgeschehen beteiligt, die auf die Leber und den Gesamtorganismus rückwirken und für die Irreversibilität mitverantwortlich sind.
LILLEHEI (1962b) stellte fest, daß die Überlebenszeit im A. mes. sup.-Schock verlängert ist, wenn der Verschluß des Gefäßes bestehen bleibt. Den Grund dafür sieht er zum einen in geringeren Flüssigkeitsverlusten, zum anderen darin, daß aus der Darmnekrose entstandene Abbauprodukte nicht direkt in den allgemeinen Kreislauf gelangen, wie das nach Entfernung des Arterienverschlusses der Fall ist. Erst nach Durchdringen der Darmwand und Absorption aus der Bauchhöhle kommen sie in den Kreislauf.
Nach GRUBER (1967) gelangen aus dem hypoxisch geschädigten Darm vasoaktive Substanzen über die Pfortader in die Leber, die zu einer Beeinträchtigung des reticuloendothelialen Systems und damit der Entgiftungsfunktion und Phagozytosefähigkeit der Leber führen. Dem Endotoxin mißt er keine entscheidende Bedeutung zu.
FINE (1962) sieht die Irreversibilität des Schocks darin begründet, daß dem RES durch eine länger dauernde Gewebshypoxie die Fähigkeit verlorengeht, das aus gramnegativen Bakterien im Schock entstehende Endotoxin, welches laufend aus dem Darm resorbiert wird, unschädlich zu machen. Durch eine Durchblutung der Leber aus der Arterie eines Spenderhundes vom Beginn der Schockperiode an, sowie durch eine Vorbehandlung mit Antibiotika glaubt er, die Irreversibilität verhüten zu können.
Versuche von BURRI und ALLGÖWER (1965) erbrachten den Nachweis, daß in der hypoxämischen Darmwand eine zweite toxische Substanz entsteht, die nicht mit dem Endotoxin identisch

ist, da sie auch bei endotoxinresistenten Mäusen wirksam ist.

Nach BLATTERBERG (1962a) nimmt der phagozytäre Index des RES im hämorrhagischen Schock ab. Die Autoperfusion der Leber mit arteriellem Blut verhinderte den Abfall der Clearancerate von Kohlepartikeln nicht. Dies läßt vermuten, daß die Leberhypoxie per se nicht für die Abnahme der RES-Funktion verantwortlich ist. In weiteren Untersuchungen kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß durch die Ischämie des Darmgebietes während des Schocks eine RES-Depressor-Substanz gebildet wird, welche die phagozytäre Aktivität innerhalb der Leber senkt (BLATTERBERG und LEVY, 1963). Diese Annahme wurde durch den Verschluß der A. mes. sup. erhärtet. Wurde sie für 3o Minuten oder länger verschlossen, so kam es zum Abfall der RES-Funktion. Eine Vorbehandlung mit Antibiotika ergab keine besseren Resultate (BLATTERBERG und LEVY, 1962b).

Die Perfusion der Leber brachte, wie schon oben erwähnt wurde, unterschiedliche Ergebnisse. Mehrere Autoren konnten das Überleben der meisten Tiere im Schock durch verschiedenartige Methoden der Leberdurchströmung erreichen (COHN und PARSONS, 195o; HAY und WEBB, 1951; FRANK et al., 1946).
Die besten Ergebnisse erzielte DELORME (1951) durch eine arterielle Perfusion der Leber mittels einer Pumpe. WAYNE et al. (1954) dagegen beobachteten in ihren Experimenten keine Unterschiede in der Mortalitäts- bzw. Überlebensrate zwischen den Vergleichgruppen. LILLEHEI (1957) hatte eine geringere Überlebensquote bei Perfusion der Leber, während er eine sehr gute Überlebensrate bei Durchströmung der A. mes. sup. feststellen konnte. SMITH und VERAGUT (1964) sehen den oft günstigen Effekt einer Leberdurchströmung im Schock eher in einer Verbesserung der Stoffwechselsituation als in der Erhaltung der RES-Funktion durch Oxigenierung.

Trotz der vielfältigen Faktoren, die für eine Leberschädigung im Schock maßgeblich sein sollen, lassen sich zusammenfassend folgende Ursachen für eine Leberschädigung herausstellen:

Zirkulationsstörungen in der Vena portae aufgrund der Widerstandserhöhung durch Katecholaminwirkung auf die Vena portae selbst;

die schweren Durchblutungsstörungen des Darms ziehen ebenfalls eine Durchblutungsminderung der Leber mit konsekutiver Hypoxie nach sich. Hinzu kommt, daß im hypoxisch geschädigten Darm Substanzen entstehen, die auf die minderdurchblutete, bereits geschwächte Leber einwirken und diese in ihrer Funktion weiter beeinträchtigen.

4.2 Auswirkungen des Schocks auf die Leberstruktur und Leberfunktion

4.2.1 Pathologisch anatomische Veränderungen der Leber im Schock

KESSLER et al. (1971) untersuchten an der Ratten- und Hundeleber mit Platingewebeelektroden die O_2-Versorgung des Gewebes. Danach konnten schon in der Frühphase des Schocks, wenn der arterielle Blutdruck noch im unteren Normbereich war, fleckförmige Anoxiefelder im Lebergewebe nachgewiesen werden. Als Ursache dieser Veränderungen wurden Störungen der Mikrozirkulation diskutiert.
Nach ALTMANN (1975, 1977) besteht eine starke Wechselwirkung zwischen Leberstruktur, Leberdurchblutung und Leberfunktion. Bei Durchblutungsstörungen führen Veränderungen der Mikrozirkulation zu Alterationen an den Hepatozyten, können aber auch primär oder sekundär Strukturveränderungen der Sinusoide verursachen, die wiederum auf die angrenzenden Leberepithelien rückwirken und deren Austauschfunktion und Lebensbedingungen erheblich verschlechtern.

So ist die regelrechte Struktur der Sinusoide zum einen von einer normalen Durchblutung der Leber und dem Kontakt mit normalen Leberepithelien abhängig, und ist zum anderen die Voraussetzung für eine geregelte Durchströmung und normale Leberzellstruktur.
Ist ein geschädigter Bezirk zu groß oder wird die Regenerationsfähigkeit der Hepatozyten durch toxische Einwirkungen oder anhaltend schlechte Kreislaufverhältnisse gestört, so bleiben die Sinusoide zu lange vom Parenchym befreit, werden in gewöhnliche Kapillaren umgewandelt und ihre Anzahl nimmt ab. Ein intaktes sinusoidales Maschenwerk mit seinen umspinnenden Gitterfasern ist aber wiederum Vorbedingung für den Erfolg der Regeneration.
Im Schock liegt eine kombinierte Zuflußstörung (portovenös und arteriell) vor, die sich vornehmlich in zentralen Läppchennekrosen, die nur die Leberepithelien betreffen, äußert. Die Endothelien sind in der Regel nicht, und wenn, dann nicht in gleichem Maße betroffen. Das Ausmaß der Schädigung hängt von der Schwere sowie der Dauer der Durchblutungsstörung ab. Für schwerste, mehrstündige Schockzustände, in welchen eine akute energistische Mangelsituation besteht, ist die Koagulationsnekrose mit einer Verdichtung des Zytoplasmas, Verschwinden der Basophilie und entsprechenden Kernveränderungen charakteristisch, während es in weniger schwerwiegenden Fällen, wo das Zell-Leben zwar beeinträchtigt, aber nicht völlig zerstört ist, nur zu einer Atrophie der Epithelien bei gleichzeitiger Erweiterung der Sinusoide kommt.
Diese Atrophie kann allerdings bei lange anhaltenden Störungen zum allmählichen Schwund der Zellen führen, für welche infolge der fortbestehenden ungünstigen Lebensbedingungen keine Regenrationsmöglichkeit besteht. (Dies ist besonders bei chronischen Stauungslebern der Fall, wo infolge der Abflußstörung eine Verschlechterung der Blutversorgung sowie eine intrasinusoidale Druckerhöhung vorliegt.)
Zu erwähnen ist, daß beim schweren protrahierten Schock die früher sehr seltene, doch durch die Intensivtherapie immer häufiger werdende "totale anämische Lebernekrose" auftreten

kann, vor allem, wenn eine bereits zirrhotisch veränderte Leberstruktur besteht. Dabei sind sowohl Hepatozyten als auch Endothelien und Gitterfasern betroffen.
Recht häufig sieht man im schweren Schock die sogenannten "disseminierten, intravasalen Koagulate". Ihre Anzahl reicht allerdings nie aus, um etwa wie die Fibrinfällungen bei der Eklampsie oder bei postpartalen Hyperkoagulopathien ein echtes allgemeines intralobuläres Durchflußhindernis mit hypoxischen Folgeerscheinungen im Läppchenzentrum darstellen zu können. Vereinzelt kommen auch Gitterfaserimbitionen vor (ALTMANN, 1975).
(Im Zusammenhang mit dem extrakorporalen Kreislauf könnten die intravasalen Koagulate allerdings wiederum von Belang sein, da nach BERGENTZ (1967) das Phänomen der disseminierten intravasalen Gerinnung beim Menschen zwar selten, aber am häufigsten nach geburtshilflichen Komplikationen sowie nach extrakorporaler Zirkulation beschrieben worden ist.)

BYWATERS berichtete schon 1946 über Leberzellnekrosen der zentralen und mittleren Läppchenbereiche bei einem Großteil von Patienten, die im Schock gestorben waren. Er führte diese Befunde auf eine verminderte Blut- und Sauerstoffversorgung zurück und konnte erste degenerative Veränderungen nach 8 1/2-stündiger Schockdauer feststellen. ALLENBERG und OSSERMAN (1951) fanden vor allem dann zentrale Läppchennekrosen, wenn der Schock länger als 24 h dauerte. Sie sahen in der Leberzellnekrose das Endresultat von lange bestehenden Vasospasmen, Anoxie und zirkulatorischer Insuffizienz und vermuteten, daß der pathologische Prozeß der Zellveränderungen anscheinend über perizentrale Stauung und Erweiterung der Sinusoide abläuft. Der zeitliche Ablauf der morphologischen Veränderungen ist nach ARTURSON (1961) im Verbrennunsschock wie folgt:
In den ersten 24 Stunden, der perakuten Phase, sind eine Erweiterung der Sinusoide, unregelmäßiges Zytoplasma und Vakuolen, perisinusoidale Ödeme sowie eine Aggregation von Erythrozyten zu beobachten. Schwere Veränderungen des Zytoplasmas und Kyknosen treten am 2. - 3. Tag, der sog. degenerativen Phase auf; vom 3.Tag an beginnt der Regenerationsprozeß.

Aus der Verschlechterung der Blutversorgung resultiert nach ALTMANN (1975) eine zelluläre energetische Insuffizienz; die sich alsbald in einer Umwandlung der zytoplasmatischen Feinstruktur äußert. Zuerst nimmt der Glykogengehalt ab; dieser Vorgang ermöglicht der Zelle noch eine Zeitlang die anaerobe Energiegewinnung. Hinzu kommen Veränderungen wie Schwellung der Mitochondrien und Dilatation der Binnenräume des endoplasmatischen Reticulums, welche auf einer durch ATP-Mangel verursachten Permeabilitätsstörung beruhen. Eine Ablösung der Ribosomen von den Membranen zeigt den drohenden Untergang der Zelle an. Tritt die energetische Insuffizienz plötzlich ein oder nimmt diese perakut wesentlich zu, entstehen "hypoxische Vakuolen", die Fibrin enthalten; es handelt sich dabei um in die Zelle eingedrungene Blutflüssigkeit. Später findet man hyaline Eiweißtropfen anstelle der Vakuolen, die wahrscheinlich aus diesen durch Eindickung ihres Inhalts entstanden sind. Für diese Gebilde dürfte ein Zusammenspiel von hepatozellulärer Stoffwechselstörung und intrasinusoidaler Druckerhöhung verantwortlich sein, denn sie treten auch nach Perfusion unter gesteigertem Druck auf (ATERMAN, 1958).
Um zelleigenes Material handelt es sich bei den autophagen Vakuolen, die ebenso wie die hyalinen Eiweißtropfen lysosomal abgebaut werden. Sie sind normalerweise schon vorhanden, kommen aber bei Hypoxie, im Schock sowie anderen zellschädigenden Ereignissen vermehrt vor, was als "Ausdruck einer umschriebenen Plasmanekrose" zu werten ist.

4.2.2 Stoffwechselveränderungen im Schock

Wie oben bereits erwähnt, sind viele Stoffwechselfunktionen im Schock gestört; so ist die Glykogenolyse verstärkt MIGONE, 1962), der Leberglykogengehalt nimmt ab (WILHELMI, 1948; BOLER und BIBIGHAUS, 1967). Für die verstärkte Glykogenolyse ist eine Aktivierung der Phosphorylase verantwortlich zu machen, die auf einer vermehrten Adrenalinausschüttung beruht.

Daß an der Hyperglykogenolyse allerdings noch andere Faktoren beteiligt sein können, wird daraus geschlossen, daß eine Entfernung des Nebennierenmarks im fortgeschrittenen Stadium des Schocks keinen Einfluß auf die Regulation des Glykogengehalts der Leber hat. Für die Abnahme des Leberglykogens könnte ein ATP-Mangel mitverantwortlich sein, weil ATP am Syntheseweg von Glykogen aus Glucose indirekt mitbeteiligt ist. Der Abbau der Glykogenreserven resultiert auch aus der Dephosphylierung der Glucose im Zytoplasma aufgrund der Aktivierung der Glucose-6-Phosphatase im Schock.
Die Hyperglykämie im Stadium der vollen Ausprägung des Schocks (in der Schlußphase des Schocks sinkt der Blutzucker) ist auf die eingeschränkten Synthesen und auf die gesteigerte Glykogenolyse zurückzuführen.
Die Insulinwirkung auf die Hepatozyten nimmt infolge eines geringen Insulinspiegels (die Insulinsekretion wird durch Katecholamine gehemmt) und infolge des verminderten portalen Flusses ab; dagegen nehmen Glucagon und Cortisol zu. Das Überwiegen von Glucagon gegenüber Insulin begünstigt die Gluconeogenese aus Aminosäuren und damit eine Erhöhung der Plasmaglucose (CHAMPION et al., 1976).
Gleichzeitig ist eine Erhöhung des Lactat- und Pyruvatgehalts zu verzeichnen (MIGONE, 1962).
Der Gehalt an ATP und Pyridinkoenzymen sinkt (STONER, 196o).

Das Verhältnis von $NADH_2$/NAD nimmt zu (MIGONE, 1962).
Die Aminosäuren steigen insgesamt wegen eines gesteigerten Proteinabbaus aufgrund einer Zunahme proteolytischer Fermente (TAGNON et al., 1946) und wegen einer verminderten Desaminierung im Blut an (ENGEL et al., 1943; ENGEL, 1952).
Der Rest-N, Kreatinin- und Harnsäuregehalt sowie zunächst auch die Harnstoffkonzentration nehmen zu (LEVENSON et al., 1961). Die Harnstoffbildung in der Leber ist aber im schweren Schock vermindert und nimmt demzufolge später ab (VAN SLYKE et al., 1944, nach MIGONE , 1962).
Die Ammoniakkonzentration nimmt erst in der Schlußphase des Schocks zu (COWLEY et al., 196o).

Die Albuminsysnthese ist verringert und die Prothrombin-, Faktor V- sowie gelegentlich die Fibrinogenkonzentrationen sinken (FRANK et al., 195o; BERGENTZ, 1967; ATTAR et al., 1966).

Die Erhöhung der freien Fettsäuren im Schock ist auf die lipolytische Wirkung von Katecholaminen zurückzuführen (SOMMERKAMP, 1971). Eine Ansammlung von Fett in den Zellen dürfte auf der durch Katecholamine bedingten Zunahme der Fettsäuremobilisation sowie einer verringerten Fettsäureoxidation und Proteinsynthese beruhen (CHAMPION et al., 1976).

Wie bereits erwähnt, konnten HELLER und MÖRL (1967) eine Abnahme der ß-Lipoproteide, Phosphatide und Cholesterinfraktionen im traumatischen Schock beobachten. Da das Plasmacholesterin, die Plasmaphosphatide und auch ein großer Teil der Plasma-Triglyceride in der Leber gebildet werden (RAPOPORT, 1973), ist mit einer Synthesehemmung der genannten Substanzen bei einer Störung der Leberfunktionen zu rechnen.

5. Diskussion

Leberfunktionsstörungen nach einer Operation sind seit langem bekannt, sie führen bereits bei Gesunden zu einer unspezifischen Leberbelastung und einer vorübergehenden Einschränkung von Partialfunktionen (SCHATTENFROH, 1969).

Eine Untersuchung postoperativer Leberveränderungen bei 3 Gruppen von Patientinnen, die einem gynäkologischen Eingriff jeweils in Halothan-Narkose, Neurolept-Analgesie oder Peridural-Anästhesie unterzogen wurden, erbrachte im postoperativen Verlauf zwar erhöhte Enzymaktivitäten, aber kaum einen Unterschied zwischen den verschiedenen Methoden. Dies wurde auf eine vom Narkoseverfahren unabhängige Belastung durch die Operation zurückgeführt (SCHLEBUSCH et al., 1977).
Außer Halothan, wobei Einzelfälle eines postoperativen Leberversagens beobachtet werden, welchem eine allergische Genese zugrundeliegen soll (KLATSKIN,1968, 1973; SCHÖNTUBE und SCHÖNTUBE, 1973), werden Narkotika nicht als ätiologischer Faktor für Leberveränderungen angeschuldigt.
GELMAN (1976) konnte anhand von Messungen des Leberdurchflusses mit radioaktivem kolloidalem Gold das Operationstrauma als hauptsächlichen Faktor für Zirkulationsstörungen in der Leber erkennen. Das Ausmaß des Abfalls der Leberdurchblutung war allerdings von der Art der Operation und des Grades des Operationstraumas abhängig.
Nach PICHLMAYR (1969) ergibt sich bei Operationen unter extrakorporaler Zirkulation mit langer Perfusionszeit eine extrem starke Durchblutungsminderung der Leber, die sich in ihrem Ausmaß von der Durchblutungsminderung bei alleiniger Narkose und allgemeinchirurgischen Eingriffen wesentlich unterscheidet.
BORST (1963) konnte feststellen, daß das Splanchnicusgebiet während der extrakorporalen Zirkulation stärker minderdurchblutet ist als sonstige Organe.
HOFFMEISTER et al. (1972) führten eine Untersuchung der Leberdurchblutung bei EKK in Abhängigkeit von der Temperatur, der Dauer der Perfusion und der Höhe des Perfusionsvolumens durch.

Danach ist mit einer hypoxischen Leberschädigung besonders bei niedrigen Perfusionsraten in Normothermie zu rechnen. Die Dauer der Perfusion beeinflußte die Leberdurchströmung nicht.

5.1 Intraoperatives Kreislaufverhalten

Von BORST et al. (1959) wird während des EKK ein arterieller Mitteldruck von mindestens 7o mm Hg gefordert, der in der Praxis nicht immer erreicht werden kann.
Nach STUNKAT (1976) kann während der extrakorporalen Zirkulation nur ein niedriger arterieller Blutdruck aufrechterhalten werden, der zum größten Teil unterhalb dieser Normgrenze liegt.
GRAF et al. (1959) sehen als Folge eines konstanten arteriellen Druckes im Bereich von 6o - 1oo mm Hg eine zunehmend geringer werdende Durchblutung lebenswichtiger Organe (Gehirn, Leber, Niere).
KESSLER et al. (1971) führten mit Hilfe von Platinmehrfachelektroden Untersuchungen an der Leber durch, die zeigten, daß bei Blutdruckwerten, die noch an der unteren Grenze der Norm liegen, also z.B. bereits in der Frühphase des Schocks, eine Gewebsanoxie nachweisbar ist.

Bei unseren Untersuchungen lag der maximale Mitteldruck zwar bei 7 von 11 Patienten über dem geforderten Wert, jedoch wurde ein minimaler arterieller Mitteldruck bei allen Patienten außer einem über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten weit unter dieser Grenze festgestellt.

"Angelpunkt der Kreislaufstörungen" sind nach ALTMANN (1977) Veränderungen der Mikrozirkulation. Während ein Sauerstoffmangel bei erhaltener Mikrozirkulation toleriert werden kann, ist bei einer Ischämie eine hypoxische Schädigung des Gewebes zu erwarten (KESSLER et al., 1974).

5.2 Serumenzymaktivitäten (SGOT, SGPT)

Nach ALTMANN (1977) besteht eine Korrelation zwischen Leberdurchblutung, morphologischer Struktur und Leberfunktion. Als Ausdruck von morphologischen Organschäden und Störungen des Zellstoffwechsels können erhöhte Serumenzymaktivitäten gelten. Die Schwere der allgemeinen Zellschädigung und nicht allein die Anzahl der Zellnekrosen bestimmt das Ausmaß des Anstiegs der Enzymaktivitäten (HERFARTH, 1968).
Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Glutamat-Dehydrogenase und Sorbit-Dehydrogenase können zu den leberspezifischen Enzymen gerechnet werden. Im Gegensatz dazu müssen die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Lactat-Dehydrogenase und Malat-Dehydrogenase als leberunspezifisch angesehen werden. Die Glutamat-Dehydrogenase, ein mitochondrales Enzym, tritt erst mit Zellnekrosen auf.
Eine GOR-Erhöhung nach Operationen mit extrakorporaler Zirkulation führt HERFARTH (1968) zum größten Teil auf den Herzmuskelschaden zurück, der durch Ventrikulotomie verursacht wird. Der von gleichen Autor beobachtete Anstieg der GPT und GLDH wurde als Enzymaustritt aus der Leber erklärt.

Ein Teil der erhöhten GOT-Aktivität stammt nach SNYDER et al. (1958) und auch nach HERFARTH (1968) ebenfalls aus der Leber, während der die GPT übersteigende Anteil der GOT, die sog. Überschuß-GOT-Aktivität "als Folge der spezifischen Auswirkung des Eingriffs auf das Herz" anzusehen wäre. Bei einer postoperativen Kreislaufinsuffizienz ist der für eine Rechtsinsuffizienz charakteristische Anstieg der GPT und GLDH zu finden.
STRUCK (1969) führte ebenfalls Enzymaktivitätsmessungen nach EKK durch. Die 6-Stunden-Werte konnten zur Auswertung nicht benutzt werden, da die Hämolysewerte zu diesem Zeitpunkt in einem Bereich lagen, wo sie das Enzymmuster beeinflußten. Erst 24 h postoperativ wurde die Enzymmessung verwertbar. Am 1. postoperativen Tag wurden die höchsten Serumspiegel beobachtet, eine Beziehung zur Bypasszeit sah der Autor als gegeben. Bei einer Gruppierung nach der Höhe der Serumbilirubinspiegel bei gleichbleibender Hämolyserate zeigte sich

ein deutlicher Anstieg der Enzymaktivitäten, welcher als Ausdruck einer operationsbedingten verminderten Leberfunktion interpretiert wird. Eine Lebertraumatisierung nach extrakorporaler Zirkulation, vor allem bei Vitien mit chronisch gestauter Leber erschien wahrscheinlich.
OELERT und DRAGOJEVIC (1969) maßen die Enzymaktivitäten von GOT, GPT, LDH und GLDH und bestimmten den Hämolysegrad. Sie folgerten aus ihren Ergebnissen, daß während Herzoperationen mit EKZ bei nicht vorbelasteter Leber mit keiner nachhaltigen, bei Erkrankungen, wo eine Vorbelastung der Leber besteht, jedoch mit einer Leberzellschädigung z.B. durch Sauerstoffmangel, zu rechnen ist. Sie sahen keine Abhängigkeit der Transaminasen im Serum von der Art des Eingriffs oder der Länge der Perfusion.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden als Nebenbefunde ebenfalls die SGOT und SGPT präoperativ und postoperativ aufgezeichnet.
Der Anstieg der GOT über die Grenzwerte hinaus ist wie bei den oben genannten Untersuchungen wohl hauptsächlich auf die Traumatisierung des Herzmuskels zurückzuführen, teilweise auch durch die Hämolyse bedingt (in Erythrozyten GOT o,8 U/g Frischgewicht, GPT o,1 U/g Frischgewicht (SCHMIDT E., SCHMIDT F.W., 197o)).
Ein mäßiger GPT-Anstieg gegenüber den präoperativen Ausgangswerten war zwar allgemein vorhanden, das Enzym stieg aber nur in einem Fall direkt postoperativ deutlich über den die Norm begrenzenden Wert hinaus an. In diesem Fall bestand eine Lebervorschädigung durch Alkohol.
Die GPT ist ebenfalls wie die GOT, wenn auch in einem weit geringeren Ausmaß in der Herzmuskelzelle lokalisiert (GOT 52 U/g Frischgewicht, GPT 2,9 U/g Frischgewicht (SCHMIDT u. SCHMIDT (197o)),und somit ist die leichte Erhöhung der GPT ebenfalls durch die Herztraumatisierung erklärbar.
Da die GPT ein zytoplasmatisches, die GOT ein mitochondrales Enzym ist, tritt die erstgenannte jedoch wesentlich leichter als die GOT ins Serum über. Bei einer Zerstörung von Herzmuskelgewebe durch Ventrikulotomie sowie bei Hämolyse braucht

dieses Unterscheidungsmerkmal nicht in Betracht gezogen zu werden, da beide Enzyme gleichermaßen dem Anteil entsprechend ins Serum übertreten. Liegt aber eine verhältnismäßig höhere GPT-Aktivität vor, könnte diese im Sinne eines leichten diffusen Leberzellschadens gewertet werden. Im Rahmen unserer Untersuchung ist diese Interpretation jedoch nur im Zusammenhang mit der Besprechung der Ergebnisse des Galactosebelastungs- sowie des Aminopyrin-Atemtests möglich, zumal weitere leberspezifische Enzyme wie die GLDH nicht untersucht wurden. Dieses ebenfalls in den Mitochondrien lokalisierte Enzym würde allerdings auch erst bei einer schwerwiegenden Leberschädigung in Erscheinung treten. So können zwar nach einer lo-minütigen Ischämie Veränderungen im Zytoplasma wie z.B. zahlreiche große Vakuolen und eine Erweiterung des Disse´schen Raumes festgestellt werden. Auch kann elektronenoptisch darstellbares Glykogen nicht mehr nachgewiesen werden, während an den Mitochondrien kaum eine Schädigung wahrgenommen werden kann (KESSLER et al., 1974).

5.3 Bilirubinspiegel (gesamt und direkt)

Ein mäßiger bis mittlerer Anstieg des Gesamtbilirubins war außer bei 2 Patienten, bei welchen der Bilirubinspiegel postoperativ gleichblieb, zu beobachten. In mehr als 5o% der Fälle lag der Bilirubinwert über 2 mg%. Bei Gesamtbilirubinwerten über 2 mg% wurde auch das direkte Bilirubin gemessen. Bei Zugrundelegen von o,2 mg% direktem Bilirubin als Normalwert, wurde dieses in den letztgenannten Fällen immer erhöht gefunden. Das Gesamtbilirubin stieg bei einem Patienten von 3,6 mg% am 1. postoperativen Tag (davon 1,8 mg% direkt) bis auf 8 mg% am 5. postoperativen Tag an, fiel dann jedoch wieder zum Normalwert ab.
Die Differenzierung zwischen dem Anstieg von freiem bzw. konjugiertem (direktem) Bilirubin erlaubt eine Aussage darüber, ob die Störung vor der Koppelung an Glucuronsäure oder danach zu suchen ist.

Zum einen ist der Anstieg des Gesamtbilirubins sicherlich auf die Hämolyse, die durch die Traumatisierung des Blutes bei extrakorporaler Zirkulation oder als Transfusionsreaktion auftritt, zurückzuführen. Der vermehrte Erythrozytenzerfall führt über den Hämoglobinabbau im RES zu einer gesteigerten Bilirubinbildung und damit zu einer Überlastung des Glucuronyltransferasesystems, woraus ein Ansteig des freien, nichtkonjugierten Bilirubins im Serum resultiert.

Nach STUNKAT (1976) besteht eine Abhängigkeit des Hämolysegrades von der Perfusionsdauer. So wurden bei unseren Untersuchungen die höchsten Gesamtbilirubinwerte auch bei den längsten Perfusionszeiten beobachtet.
Die gleichzeitige Erhöhung des direkten Bilirubins spricht außerdem für eine Störung nach der Glucuronidierung aufgrund weiterer Ursachen.
PICHLMAYR und STICH (1962) konnten nach Operation, Narkose und Bluttransfusion eine vorwiegend direkte Bilirubinämie bei normalen oder nur gering erhöhten Transaminasewerten im Serum (SGPT, SGOT) feststellen, die sie vom hepatocellulären Ikterus sowie der cholestatischen Hepatose unterschieden und sie auf eine funktionelle Exkretionsstörung der Leber für Bilirubin zurückführten. Sie bezeichneten diese Ikterusform als bilirubinostatischen Ikterus, der der Bilirubinstoffwechselstörung nach einer erworbenen Form des angeborenen Rotor-Syndroms entspricht und durch eine Kombination von vermehrtem Blutabbau und Bilirubinanfall bei gleichzeitiger Leberfunktionsstörung bedingt ist. Die Ursache der bei Operationen entstehenden Leberfunktionsstörung wurde nicht diskutiert.
RASTAN (1969) führte als ursächliche Faktoren für einen Ikterus nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine eine bereits vorhandene Leberschädigung, eine zur Zeit der Operation im Inkubationsstadium befindliche Hepatitis, Bluttransfusionen, Narkose und Medikamente, Leberschädigung durch Hämolyse sowie Hypoxie der Leber während der Perfusion oder durch Hypotonie nach der Perfusion an.

ROBINSON et al. (1967) sahen bei 29 Patienten, die mittels Bypass operiert wurden, eine Abhängigkeit des Ikterus von der Schwere des Vitiums, dem Alter sowie der Perfusionsdauer. Die meisten Patienten waren an einem Mitralvitium erkrankt. Bei 5 von 6 Verstorbenen wurden zentrale Lebernekrosen festgestellt. Als hauptsächliche Ursache für die Nekrosen wurde die Hypoxie der Leber angeführt.
Außerdem wurden allerdings der Einfluß vom Epsilonaminocapronsäure diskutiert, sowie vorbestehende hepatocelluläre Veränderungen, Hämolyse und Gallengangsobstruktionen als ursächliche Faktoren mitangeschuldigt.

Ein Zusammenhang zwischen Ikterus und Fremdblutverbrauch sowie der Höhe des postoperativen venösen Drucks wurde von LOCKEY et al. (1967) bei Patienten mit Mitralvitium, die retrograd perfundiert wurden, herausgestellt. Der Ikterus trat am 4. Tage auf, die Bestimmung der SGOT und SGPT erbrachte keine oder kaum eine Abweichung von der Norm, pathologisch-anatomisch konnten Nekrosen kaum festgestellt werden, aber es bestanden intrahepatische Cholestasen.
Eine vorgetäuschte Transfusionshepatitis nahm RASTAN (1969) bei Patienten mit schweren Herzvitien und hoher Konservenzahl an. Er stellte fest, daß mit steigender Konservenzahl vermehrt Leberschäden auftraten, jedoch gerade komplizierte Herzoperationen bei schwerem Grundleiden und dadurch bereits bestehenden Leberschaden auch mit höherer Konservenzahl einhergehen. Er bezeichnete den postoperativen Ikterus als reaktive Hepatitis bei vorgeschädigter Leber.
CHAMPION et al. (1976) sah bei Patienten, die massive Bluttransfusionen erhielten, einen frühen Bilirubinanstieg, der jedoch 3,5 mg% sogar bei jenen Patienten nicht überstieg, wo sich später eine auffallende Leberfunktionsstörung entwickelte. Die Gelbsucht trat bei posttraumatischen Leberfunktionsstörungen selten vor dem 5. Tag nach dem Schock auf und nahm dann etwa bis lo mg% zu.

Bei den Bilirubinwerten unserer Patienten ist zunächst festzustellen, daß nur die postoperativen Werte eines Patienten eine besondere Stellung in der Höhe und im Verlauf einnahmen, während das Gros der Patienten zwar direkt postoperativ einen Anstieg des Bilirubins zeigt, der aber alsbald zur Norm zurückkehrt. Bei 3 Patienten war das Gesamtbilirubin bereits präoperativ leicht erhöht, diese Patienten litten an einer Rechtsherzinsuffizienz mit Stauungsleber. Ebenfalls bei diesen sowie 3 weiteren Patienten mit präoperativ unauffälligen Leberwerten konnte postoperativ eine Erhöhung des Gesamtbilirubins über 2 mg % bei gleichzeitigem Anstieg des direkten Bilirubins festgestellt werden.
Der Vergleich der Werte der Patienten mit und ohne Vorschädigung der Leber zeigt, daß ein bereits bestehender Leberschaden quasi den Nährboden für eine Verschlechterung der Leberfunktion durch die operationsbedingten schädigenden Einflüsse im weitesten Sinne bilden kann. Bei 3 Patienten mit vorgeschädigter Leber, wo 2 000 ml Blut und mehr transfundiert wurden und wovon 2 Patienten hämolytischen Urin aufwiesen, lagen direkt postoperativ die Gesamtbilirubinwerte wie auch das direkte Bilirubin am höchsten. In einem Fall stieg das Gesamtbilirubin bis auf 8 mg %, das direkte Bilirubin auf 3,2 mg % an, das jedoch seinen Gipfel früher erreichte und bei 8 mg % Gesamtbilirubin bereits nur noch 1,9 mg % betrug.
Der Anstieg auch des direkten Bilirubins bei hoher Konservenzahl und Hämolyse muß aber nicht dafür sprechen, daß die Leber durch die vermehrt anfallenden Blutabbauprodukte bei Transfusion und Hämolyse geschädigt wurde. Das wird besonders in dem Fall wahrscheinlich, wo das prähepatische Bilirubin noch steigt, während das direkte Bilirubin bereits zurückgeht. Es muß auch nicht bedeuten, daß sich eine Transfusionshepatitis ausgebildet hat, was aus zeitlichen Gründen nicht möglich ist. Eher kann man davon ausgehen, daß die bereits angegriffene Leber durch eine andere bei der Operation auftretende Beeinträchtigung wie zum Beispiel Minderdurchblutung zusätzlich geschädigt wurde und vorüber-

gehend der Arbeitsmehrbelastung durch die Transfusion bzw. die Hämolyse bei EKK nicht gewachsen war.
Möglicherweise kommt eine Schädigung der Leber erst durch die größere Beanspruchung bei massiver Transfusion und Hämolyse im Bilirubinanstieg klinisch zum Ausdruck.
Die postoperative mäßige Erhöhung des direkten Bilirubins bei Patienten mit postoperativ unauffälligen Leberwerten zeigt möglicherweise ebenfalls eine leichte Irritation der Leber an.
Weitere spezifischere Aussagen sind aus den vorliegenden Werten nicht möglich, auch kann keine direkte Beziehung zu den Transaminasewerten, wie STRUCK (1969) sie sah, hergestellt werden.
Dies liegt wohl vor allem an der Erhöhung der Transaminasen durch die Herztraumatisierung, wodurch sich eine Überlagerung ergibt und eine Trennung weitgehend unmöglich wird.
Bei einem Patienten mit alkoholgeschädigter Leber fiel jedoch auf, daß bei völlig normalen und präoperativ und postoperativ sich durch nichts unterscheidenden Bilirubinwerten eine starke postoperative SGOT- und auch SGPT-Erhöhung vorlag. Die präoperativen Werte lagen im Normbereich.
Es ist leicht zu erkennen, daß die Leberschädigung in diesem Fall von der Störung der oben besprochenen Patienten zu unterscheiden ist.
Während bei diesen wie nach PICHLMAYR und STICH (1962) wohl eine Exkretionsstörung für Bilirubin bei erhöhtem Bilirubinanfall infolge vermehrten Blutabbaus aufgrund einer Leberfunktionsstörung zu vermuten ist, liegt dort möglicherweise eine durch Operation hervorgerufene Exazerbation eines durch Alkohol entstandenen Leberschadens im Sinne einer Fettleberhepatitis vor.
Die Fettleberhepatitis zeichnet sich durch eine mittelgradige Erhöhung der Enzyme aus (SGOT höher als SGPT), anikterische Verlaufsformen sind keine Seltenheit. Bei Fortfall der auslösenden Noxe normalisieren sich die Laborwerte schnell.
Dies trifft bei unserem Patienten zu, doch fehlt die Sicherung der Diagnose mangels histologischen Nachweises.

5.4 Besprechung der Ergebnisse der durchgeführten Lebertests

a) Aminopyrin-Atemtest

Die Prüfsubstanz für die Demethylierung, (14-C-methyl)-Aminopyrin, unterliegt folgenden Stoffwechselschritten in der Leberzelle (siehe Abb. 13):

An der Dimethylaminogruppe erfolgt zunächst die Demethylierung mit Hilfe des Cytochrom-P-450-Systems und nach Oxidation zu Kohlendioxid erscheint der Kohlenstoff der Methylgruppen im Atem, wobei die Radioaktivität der Ausatemluft als Maß für die Demethylierungsrate dient.

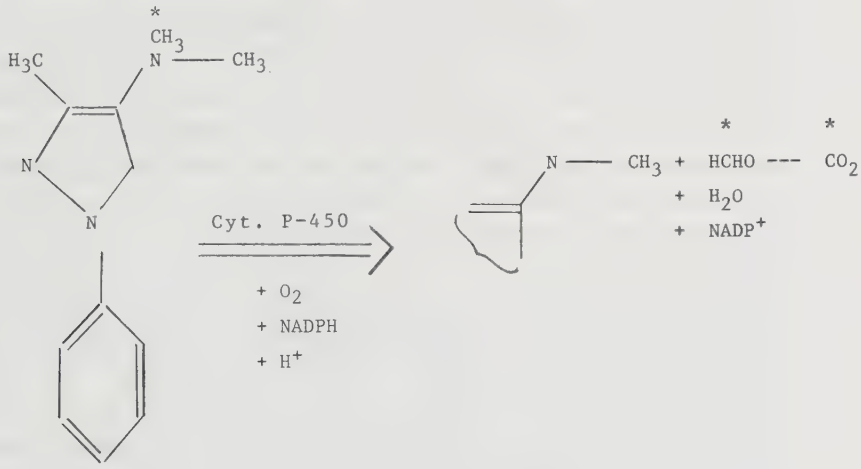


Abb. 13

N-Demethylierung von Aminopyrin.

Der Sitz der 14-C-Markierung ist mit * markiert.
Die oxidative Demethylierung ist der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt der Bildung von 14-CO_2 aus dem markierten Aminopyrin. Aus HEMPEL, V.: Der Fremdstoffabbau in der Leber unter Narkose. Pharmakologische und toxikologische Aspekte. Anaesthesiologische Informationen, Januar 1977

Die 14-C-Aminopyrin-Demethylierung ändert sich im Verlauf der Untersuchungen praktisch nicht (siehe Abb. 13).
Wenn auch vom 2. zum 3. Untersuchungstag fast allgemein eine Abnahme der Demthylierungsrate festzustellen ist, so ist diese doch meist so gering, daß bei Errechnung der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Mittelwerte der Unterschied zwischen den Untersuchungstagen geringfügig ist.
Im Wilcoxon-Zeichen-Rangsummen-Test ergibt sich auch in keinem Fall eine Signifikanz, obwohl von II nach III (direkt postoperativ/ 1. postoperativer Tag) wie auch von I nach III (präoperativ/ 1. postoperativer Tag) die positiven Rangplätze deutlich überwiegen. Von I nach II (präoperativ/ direkt postoperativ) hält sich Zunahme wie Abnahme die Waage. Das Ergebnis des Tests kann also als sehr ausgeglichen angesehen werden.

Der Grund hierfür liegt wohl darin, daß der Test eine Partialfunktion der Leber wiedergibt, die durch den extrakorporalen Kreislauf und die dabei vorliegende Zentralisationsreaktion mit vorübergehender Ischämie des Splanchnicusgebietes sehr wahrscheinlich nicht beeinträchtigt wird.

Die Demethylierungsfunktion des mikrosomalen P-45o-Systems ist von der Aktivität des endoplasmatischen Reticulums sowie dem oxidativen Vorgang gemäß vom Redox-Status der Leberzelle abhängig.
Das Ausmaß der Schädigung der Leberzelle hängt nach ALTMANN (1975) von der Schwere und Dauer der Durchblutungsstörung ab. In weniger schwerwiegenden Fällen wird das Zell-Leben zwar beeinträchtigt, aber nicht zerstört, und führt nur zu einer Atrophie der Epithelien.
Natürlich kommt es auch zu Veränderungen der zytoplasmatischen Feinstruktur, die auf der Verschlechterung der Energielage der Zelle durch die abnehmende Blutversorgung beruhen.

Zunächst nimmt der Glykogengehalt ab, indem der Zelle auf anaerobem Weg Energie geliefert wird, dann tritt eine Schwellung der Mitochondrien auf, was auf einer durch ATP-Mangel bedingten Permeabilitätsstörung beruht; eine Dilatation der Binnenräume des endoplasmatischen Reticulums folgt aus dem

gleichen Grund, ist aber mäßiger Natur (FIRKET und BEAUMARIAGE, 1971) und läßt sich in keiner Weise mit dem Bild der Zisternenerweiterung bei primär membranschädigenden Giften (z.B. Tetrachlorkohlenstoff) vergleichen (ALTMANN, 1975).
Erst bei schwerer energetischer Insuffizienz ist eine analoge Schädigung gegeben.
Da der Verlust an funktionsfähigem Parenchym bei einer Hemmung der Aminopyrin-Demethylierung wohl die wesentliche Rolle spielt (HEPNER und VESELL, 1974), läßt die obige Schilderung der subcellulären Struktur vermuten, daß bei leichten und kürzeren Durchblutungsminderungen die Aktivität des endoplasmatischen Reticulums nicht eingeschränkt sein muß.

Nach CUMMING und MANNERING (197o) ist die Leber des Menschen schon normalerweise mit Blut versorgt, welches eine Sauerstoffspannung aufweist[+)], die wenig über dem Niveau liegt, wo die Metabolisierungsrate der Substrate in der isolierten perfundierten Rattenleber eingeschränkt wird. Unter bestimmten Bedingungen, wie Schock oder pulmonaler Insuffizienz, könnte diese Grenze erreicht werden, andererseits ist jedoch zu beachten, daß in der perfundierten Leber des intakten Tieres die Sauerstoffspannung, bei welcher die Metabolisierungsrate abnimmt, in der Arterie zwar dem Wert in der isolierten Leber entspricht, jedoch in der Portalvene schon niedriger liegt.

Auch konnten KEREKJARTO und STAUDINGER (1966) sowie KAMPFF-MEYER und KIESE (1964) bei In-vitro-Untersuchungen feststellen, daß bei einer Sauerstoffspannung um 6 mm Hg das mikrosomale Metabolisierungssystem optimal funktionierte.

Hier ist noch anzumerken, daß MAILMAN et al. (1976) bei Untersuchungen über die Auswirkungen einer Hypoxie auf das Cytochrom-P-45o-System sogar feststellten, daß der Gehalt der Leber an Cytochrom-P-45o ähnlich der Enzyminduktion bei Behandlung mit Phenobarbital anstieg.

+) Das Portalblut liefert 7o% des Sauerstoffs und ist ungefähr zu 85% mit Sauerstoff gesättigt.

Zudem findet nach LUTZ et al. (1974) während einer relativen Ischämie der Leber eine erhöhte Sauerstoffextraktion aus dem Blut statt, wodurch in der Leber die O_2-Schuld niedrig gehalten wird. Das Blut verläßt dabei die Leber fast sauerstofffrei. Das läßt vermuten, daß auch bei einer Situation, wie sie bei unseren Untersuchungen gegeben war, keine allzu grossen Änderungen des O_2-Partialdrucks in der Leberzelle zu erwarten waren.
Auch stellten KESSLER et al. (1974) fest, daß ein Sauerstoffmangel bei minimaler Mikrozirkulation von der Zelle gut toleriert wird, während bei totaler Ischämie die Zelle schwerstens geschädigt wird aufgrund eines schnellen ATP-Abbaus infolge Laktazidose. Morphologisch konnte der Unterschied zwischen Ischämie und anoxischer Perfusion nachgewiesen werden; so wurden bei totaler Ischämie von lo-minütiger Dauer schwere Zellveränderungen wie große Vakuolen und stark erweiterte Disse-Räume festgestellt, während bei anoxischer Perfusion nur leichtere Strukturveränderungen, wie geringe Mitochondrienschwellung, sichtbar waren.

Aus all dem kann man schließen, daß die oxidativen Reaktionen des Cytochrom-P-45o-Systems wahrscheinlich erst bei sehr niedrigen O_2-Partialdrucken beeinträchtigt werden, ja daß sogar bis zu einer gewissen Grenze eine Aktivitätszunahme bei erniedrigtem O_2-Partialdruck (MAILMAN et al. setzten die Mäuse einer Sauerstoffspannung von loo mm Hg aus) stattfindet, und daß eine Beeinträchtigung des mikrosomalen Cytochrom-P-45o-Systems wohl hauptsächlich auf der Zerstörung der subzellulären Struktur durch toxische Einflüsse oder schwerster energetischer Insuffizienz infolge aufgehobener Mikrozirkulation beruhen.
Von Interesse ist, inwieweit eine Beeinflussung der Aminopyrin-Demethylierung durch andere Substanzen für diese Untersuchung in Betracht kommt.
2 Patienten wurden mit Halothan, das einen hemmenden Einfluß hat, narkotisiert, und bei einem von beiden wurde am 3. Untersuchungstag eine Abnahme der Demthylierungsrate festgestellt (das Untersuchungsergebnis direkt postoperativ fehlt),

doch da die Hemmung der Aminopyrin-Demethylierung nach Abtransport des Narkosemittels aus der Leber reversibel ist (HEMPEL, 1977), ist ein Zusammenhang nicht gegeben. Ob am postoperativen Tag eine geringfügige Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von 14-CO_2 nach Injektion von markiertem Aminopyrin als Zeichen einer diskreten Schädigung gewertet werden kann, konnte nach HEMPEL (1977) noch nicht entschieden werden. Keinen Hinweis dafür erbrachten Bestimmungen der Hexobarbital-Halbwertszeit vor und nach Halothannarkose (HEMPEL und RICKART, 1976).

Beim zweiten Patienten nahm die Demethylierungsrate vom 1. zum 2. Untersuchungstag zu und blieb am 3. Tag fast auf gleicher Höhe.
Substanzen mit indizierendem Effekt auf das Cytochrom-P-45o-System wie Phenobarbital, Azathioprim oder Diphenylhydantoin spielten in keinem Fall eine Rolle.
Allerdings dürfen in diesem Zusammenhang die Beobachtungen von MAILMAN et al. (1976) nicht ganz außer acht gelassen werden, da immerhin 4 von 9 Patienten direkt postoperativ eine mittlere bis deutliche Zunahme der Demethylierungsrate aufwiesen, und alle 4 Patienten für längere Zeit einen deutlich herabgesetzten minimalen arteriellen Mitteldruck hatten. Ob jedoch infolge einer Hypoxie diese Steigerung der Aminopyrin-Demethylierung bewirkt wurde, ist dennoch fraglich, da bei 4 weiteren Patienten eine ähnliche Kreislaufsituation bestand, ohne daß eine Zunahme der Demethylierungsrate zu verzeichnen gewesen wäre.

ALTMANN (1975) sah in Stauungen einen potenzierenden Faktor für das Ausmaß der Schädigung, da "bei Abflußhindernissen noch zusätzlich die intrasinusoidale Druckerhöhung in Rechnung zu stellen ist, die einige hypoxische Schäden zu verstärken oder gar zu phänokopieren vermag".
Inwieweit eine Vorschädigung im Sinne einer Stauungsleber die Aminopyrin-Demethylierung beeinflußt, ist an den Einzelergebnissen nicht zu klären.
Hier ist anzumerken, daß ein Vergleich der Einzeldaten wenig Aufschluß über die Situation des einzelnen Patienten geben kann, da lediglich einmal nach 2 Stunden die 14-CO_2-Elimination bestimmt wurde, der Abfall der Demethylierungsfunktion

innerhalb eines bestimmten Zeitraumes nicht ersichtlich ist und somit keine Aussage über die Schnelligkeit des Verschwindens von 14-CO_2 aus dem Atem gemacht werden kann.
Zwar ist anzunehmen, daß bei einmaliger Messung, die immer im gleichen Zeitintervall vorgenommen wird, eine vergleichsweise höhere Radioaktivität in der Ausatmungsluft auch für ein schnelleres Verschwinden spricht (AUDETAT et al. (1977) stellten z.B. fest, daß nach Äthanoleinnahme die spezifische Aktivität von 14-CO_2 im Atem unmittelbar um 25% abnahm, die Verschwindenskurve sich also auf einem niedrigeren Niveau fortsetzte , und die Elimination von 14-CO_2 wesentlich geringer war als bei der Kontrollgruppe ohne Äthanol, das Verschwinden also langsamer vor sich ging), doch fehlt der Verlauf des Abfalls der spezifischen Aktivität für eine differenzierte Betrachtungsweise, und die Möglichkeit eines falschen Ergebnisses ist bei einmaliger Messung eher gegeben.

Zur groben, ganz allgemeinen Beantwortung der Frage nach einer Leberzellschädigung durch Hypoxie infolge der extrakorporalen Zirkulation mag die einmalige Messung der CO_2-Aktivität im Atem nach 2 Stunden bei allen Probanden und die sich daraus ergebenden Vergleichs- und Durchschnittswerte an den einzelnen Untersuchungstagen genügen, doch ist auch hier zu beachten, daß die Kontrollierbarkeit eines Fehlresultates durch die einmalige Messung wegfällt, und eine falsche Meßgröße bei einem begrenzten Patientenkollektiv eher zum Tragen kommt. Somit muß auch das statistische Ergebnis im Hinblick auf die geringe Anzahl der Meßgrößen und das kleine Untersuchungsgut vorsichtig beurteilt werden.
Trotzdem ist der bei unserer etwas vereinfachten Methode aus dem Gesamtergebnis resultierende Befund noch interessant, daß auch bei postoperativer Gabe von Valium und Fentanyl (Gesamtdosen von 2o - 8o mg Diazepam und o,8 - 2,3 mg Fentanyl) die oxidative Demethylierung von Aminopyrin anscheinend nicht beeinträchtigt wird.
Daraus kann man annehmen, daß Substrate mit einer dem Aminopyrin vergleichbaren oder höheren Affinität zum Cytochrom-P-45o-System auch unter Sedierung mit Diazepam und Fentanyl normal metabolisiert werden.

b) Galactose-Toleranztest

Ganz im Gegensatz zum Aminopyrin-Atemtest zeigte der Galactose-Toleranztest deutliche Veränderungen an den verschiedenen Untersuchungstagen. So ergab sich zwischen den prä- und direkt postoperativen sowie zwischen den direkt postoperativen und einem Tag später ermittelten Untersuchungsergebnissen jeweils eine Signifikanz mit entgegengesetzten Richtungen (siehe Tabelle 6 und Abb. 13).
Dies bedeutet eine Beeinträchtigung der Galactose-Elimination in der unmittelbar postoperativen Phase, die sich am 1. postoperativen Tag wieder vollständig zurückgebildet hat.

Der Aussagewert des Galactose-Toleranztests über die Leberzellfunktion beruht auf folgenden biochemischen Prozessen:
Die verabreichte Galactose wird normalerweise überwiegend in der Leber metabolisiert (FISCHER und WEINLAND, 1965). Sie wird von einem Membrancarrier in die Leberzelle transportiert, wo sie durch eine spezifische Kinase unter Mitwirkung von ATP als Phosphatdonator in Galactose-1-Phosphat überführt wird. Diese Verbindung kann die Zellmembran nicht mehr passieren und wird somit irreversibel der Zirkulation entzogen (GORESKY et al., 1973). In der Folge geht Galactose-1-Phosphat mit UDP-Glucose mittels der Galactose-1-Phosphat-UDPG-Transferase eine Transglykosidierungsreaktion ein, bei welcher UDP-Galactose und Glucose-1-Phosphat entstehen.
Den 3. Reaktionsschritt, die reversible Umwandlung von UDP-Galactose in UDP-Glucose, katalysiert die UDP-Galactose-4-Epimerase. Diese Reaktion stellt nach FISCHER und WEINLAND (1965) den geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt in der Galactose-Elimination dar. Die Begrenzung liegt jedoch nicht in einer Störung des Enzyms selbst begründet, sondern resultiert aus einer Veränderung des $NAD/NADH_2$-Quotienten, indem eine Zunahme von $NADH_2$ die Epimerase hemmt und damit den Umsatz der Galactose einschränkt. Die verstärkte Oxidation von $NADH_2$ bedeutet eine Zunahme der Aktivität des Enzyms. Das Verhältnis von $NAD/NADH_2$ ist für die Aktivität der Epimerase entscheidender als die absolute Menge an Pyridinnucleotiden (ROBINSON et al., 1963)

Die Epimerasereaktion ist eine "redoxsensitive" Reaktion, und da die UDP-Galactose-4-Epimerase im Cytoplasma der Leberzelle lokalisiert ist, kann die Galactose-Elimination als Maß für das Redoxpotential dieses Zellbereiches gelten (FORSANDER, 1966). Eine Einschränkung dieser Aussage wäre dann gegeben, sollten andere Stoffwechselschritte im Umsatz exogener Galactose unter bestimmten Bedingungen limitierend sein.
Wie bereits erwähnt, ist die Galactose-Elimination nicht allein eine Funktion der metabolischen Sequestration, sondern auch der Kapazität des Membrancarriers, die allerdings nach Untersuchungen über den Transport und die Elimination von Galactose in der gesunden Leber (GORESKY et al., 1973) ungefähr 35 mal größer ist als die Metabolisierungsrate, woraus zu schließen ist, daß nicht die Aufnahme in die Zelle sondern die Beseitigung im Stoffwechsel der begrenzende Faktor ist.

Eine beeinträchtigte Galactose-Elimination zeigt also einen geänderten Redoxstatus aufgrund der Zunahme des $NADH_2$/NAD-Quotienten an. Eine Vergrößerung des Verhältnisses von $NADH_2$/NAD liegt z.B. bei einer Schocksituation vor (MIGONE, 1962). Inwieweit dies für einen Zustand mit vorübergehender Ischämie des Splanchnicusgebiets bei extrakorporaler Zirkulation zutrifft, ist im weiteren zu erläutern. Interessant ist das Verhalten der Nebennierenrindenhormone im Schock oder einer entsprechenden Situation.
Cortisol nimmt nach CHAMPION et al. (1976) im Schock zu. Erhöhte 17-Hydroxycorticosteroide im Plasma fand ICHIKAWA (1961) bei Operationen mit extrakorporaler Zirkulation mit einem Gipfel 6 h nach Operation.
Auch andere Autoren konnten bei verschiedenartigsten Operationen einen Anstieg der 17-Hydroxycorticosteroide nachweisen, in Abhängigkeit von Art und Schwere der Operation (SANDBERG et al., 1954; STEENBURG et al., 1961).
Wenn man bedenkt, daß die Oxidation der Galactose durch Steroidhormone über eine Änderung des $NADH_2$/NAD-Quotienten aufgrund der Beeinflussung NAD-spezifischer Aldehyd-Dehydrogenasen gesteigert wird (FISCHER und WEINLAND, 1965), so wäre

zu erwarten, daß im Schock oder nach Operationen mit EKZ durch eine Aktivierung der UDP-4-Epimerase über eine Veränderung des NAD/$NADH_2$-Verhältnisses die Galactose-Elimination beschleunigt würde.
Andererseits wird ein weiteres Moment, das den NAD/$NADH_2$-Quotienten in entgegengestzter Richtung beeinflußt, wirksam.

Während des EKK wurde von zahlreichen Autoren ein Ansteig von Lactat und Pyruvat im Blut sowie des Lactat/Pyruvat-Quotienten festgestellt (CLOWES et al., 1958; NÄRWÄNEN, 1966; BALLINGER et al., 1962; STUNKAT, 1976). Die beiden Metaboliten stellen die Endglieder der Glykolyse dar, die über das extramitochondriale NAD/NADH-System miteinander im Gleichgewicht stehen, und gelten ebenfalls als Maß für den Redoxstatus des cytoplasmatischen Teils der Leberzelle; die Blut- bzw. Zellkonzentrationen entsprechen sich (SCHIMASSEK, 1962).

Das während der extrakorporalen Zirkulation über den normalen Lactat/Pyruvat-Quotienten hinaus entstehende "Exzess-Lactat" (HUCKABEE, 1959) wird auf die anaerobe Belastung infolge Gewebshypoxie zurückgeführt (REIDEMEISTER, 1973).
Unter anderem (s. STUNKAT, 1976) resultiert daraus eine metabolische Azidose, die vor allem in der Peripherie nachzuweisen ist (BAUST, 1971).
FORSANDER (1966) fand bei steigenden Alkoholkonzentrationen einen zunehmenden Lactat/Pyruvat-Quotienten und erklärte damit die Hemmung der Galactose-Elimination nach Alkoholgabe.

Nach FISCHER und WEINLAND (1965) wurde festgestellt, daß in Zellen mit intensiver Glykolyse die Fähigkeit zum Galactoseumsatz weitgehend verloren geht, was mit einem nach dem Sauren tendierenden pH sowie einem hohen $NADH_2$-Spiegel interpretiert wurde.
Die zeitlichen Verhältnisse des Anstiegs von Lactat/Pyruvat sowie der 17-Hydroxycorticosteroide liegen wie folgt:
Während ein Ansteig der Lactat-Pyruvat-Konzentrationen bis zu einem Maximum bei Operationsende zu beobachten ist, eine metabolische Azidose nur in den ersten 3o Minuten nach Perfusionsbeginn vorliegt (STUNKAT, 1976), ist der Gipfel des 17-Hydroxycorticosteroide-Anstiegs 6 Stunden nach Operation festzustellen.

Dies mag erklären, weshalb bei unseren Bestimmungen der Galactose-Elimination, die direkt postoperativ vorgenommen wurden, der Steroideffekt noch nicht zum Tragen gekommen ist. Außerdem ist zu untersuchen, welche zusätzlichen Faktoren für die Zu- oder Abnahme der Galactosehalbwertszeiten wirksam wurden.
Die Umsatzgeschwindigkeit der Galactose scheint bei M. Basedow vermindert zu sein (FISCHER und WEINLAND, 1965). Vor allem ist die Thyroxinwirkung aber in einer verschlechterten Ausnützung aufgrund einer Beschleunigung der enteralen Galactoseresorption und vermehrten Ausscheidung im Harn bei oraler Verabreichung zu sehen. Dieser Aspekt ist für diese Untersuchung irrelevant, zumal auch beim Patientengut keine Schilddrüsenerkrankung vorlag.
Ein Einfluß durch Insulin, das die Umsatzgeschwindigkeit über ein vergrößertes Verteilungsvolumen und damit beschleunigtem Galactose-Eintritt in extrahepatische Organe sowie durch eine gesteigerte Verbrennung des Zuckers erhöht, muß nicht in Erwägung gezogen werden, da kein Insulin verabreicht wurde, und in einer schockähnlichen Situation die Insulinsekretion durch Katecholamine gehemmt wird; inwieweit dies Auswirkungen auf den Galactosestoffwechsel haben könnte, ist unklar; immerhin bleibt die Galactoseausnützung beim Pankreasdiabetes unverändert (FISCHER und WEINLAND, 1965).
Eine verschlechterte Ausnützung der Galactose ist bei gesteigerter Diurese zu erwarten. Diesbezüglich wäre zu beachten, daß präoperativ wie auch postoperativ Aldactone$^{(R)}$, das einen diuretischen Effekt besitzt, in Mengen von o,1 - o,2 g verabreicht wurde. Da die applizierten Mengen sich präoperativ wie postoperativ aber in etwa entsprachen, ist der Einfluß zu vernachlässigen.

Die Galactose-Eliminationshalbwertszeiten bei einzelnen Patienten können folgendermaßen interpretiert werden:
Teilweise eine Besserung der Leberfunktion bei deutlich niedriger liegenden Galactose-Eliminationshalbwertszeiten am 1. postoperativen Tag gegenüber dem Ausgangswert (W.E.; G.A.;

M.K.; E.G.; B.K.) als Ausdruck einer Leberentlastung durch verbesserte Herzfunktion. Sehr wahrscheinlich ist diese Erklärung bei Patienten mit einer durch das Vitium vorbelasteten Leber (wie z.B. Pat. W.E., sehr flacher Verlauf der Galactose-Eliminationskurve bereits vor der Operation). Statistisch ist der Unterschied zwischen präoperativ und einem Tag postoperativ gemachtem Test nicht signifikant, was daraus resultieren kann, daß ein Großteil der Patienten keine vorgeschädigte Leber hatte.
Bei Patient G.A., bei welchem präoperativ eine Rechtsherzinsuffizienz mit gestauter Leber vorlag, war am 1. postoperativen Tag ebenfalls ein Rückgang der Galactose-Eliminationshalbwertszeiten unter dem Ausgangswert zu verzeichnen, während der direkte Bilirubinwert vom 1. bis zum 3. postoperativen Tag weiter anstieg. Diese Divergenz der Ergebnisse mag in der Interferenz verschiedenster Einflüsse begründet sein. So liegt zunächst eine Belastung durch die Operation selbst vor, jedoch wird die präoperativ gestaute Leber durch die Korrektur des Vitiums plötzlich entlastet - andererseits fallen massiv Blutabbauprodukte durch Hämolyse und Transfusion an. Diese zeitlich etwas verschieden wirksam werdenden Einflüsse mögen dann das zunächst widersprüchlich erscheinende Bild ergeben. So ist hier wiederum zu bedenken, daß die Galactose-Elimination als Maß für den Redoxstatus der Zelle gilt und dieser durch eine Zirkulationsstörung, wie sie der venöse Blutstau bei schwerer Rechtsherzdekompensation darstellt, beeinträchtigt sein und eine Beseitigung der Kreislaufstörung eine Verbesserung für denselben bringen mag, während andere Zellfunktionen möglicherweise durch andere schädigende Einflüsse noch beeinträchtigt sind. Tritt dann eine Belastung wie z.B. vermehrter Blutabbau hinzu, ist die Leber noch nicht in der Lage, dies zu verkraften.

Bei 2 Patienten (M.K.; B.K.) liegt bereits direkt postoperativ eine geringfügige Verbesserung der Galactose-Elimination vor. Ob dies in außerordentlich günstigen Kreislaufbedingungen während der Operation begründet sein mag oder die Entlastung des Herzens durch die Operation und damit

auch der Leber schwerer wiegt als die Belastung durch die extrakorporale Zirkulation, ist schwer zu entscheiden. Das erstere scheint bei Patient M.K. zumindest mit zu beeinflussen (minimaler arterieller Mitteldruck 7o mm Hg von nur 5 Minuten), während eine vergleichbare Kreislaufsituation bei Pat. B.K. nicht vorlag. In diesem Fall ist ein methodischer Fehler nicht auszuschließen.
Patient E.E. wies eine Verlängerung der Galactose-Eliminationshalbwertszeit erst am 1. postoperativen Tag auf, während direkt postoperativ eine geringe Verkürzung vorlag. Hier ist zu beachten, daß bei Pat. E.E. als einzigem kurz perfundiertem Patienten eine postoperative Bilirubinerhöhung von 2,5 mg% vorlag. Eine Erklärung dieser Ergebnisse hinsichtlich der mäßigen Verschlechterung der Leberfunktion aus Anamnese und Operationsverlauf ist jedoch nicht möglich.
Bei Patient L.A. korreliert die postoperative Erhöhung der Transaminasen mit der deutlichen Verlängerung der Galactose-Eliminationshalbwertszeit (größter Anstieg im Patientenkollektiv).

c) Einfluß der Hypothermie auf das Ergebnis der Tests und Schlußbetrachtung

Obgleich nach BORST (1963) die Bedingungen für eine ausreichende Durchströmung vieler Organe, insbesondere des Leber-Splanchnicus-Gebiets, mit sinkender Temperatur zunehmend ungünstiger werden aufgrund von Tonusänderungen der Gefäße (Gefäßdilatation in gewissen Temperaturbereichen und Organen, jedoch Anstieg des Strömungswiderstandes im Leber-Splanchnicus-Kreislauf), Blutdrucksenkung sowie Blutviskositätsänderungen und eine Disproportionalität (Zunahme der Durchblutung der Schalenorgane und Verringerung der Durchblutung der Kernorgane) und Abnahme der Regulationsfähigkeit der Zirkulation in dem Sinne, daß die bevorzugte Versorgung lebenswichtiger Organe weitgehend verlorengeht, vorliegt, ist jedoch andererseits zu beachten, daß sich das Sauerstoffdefizit mit sinkender Temperatur verringert.

So wird sich eine reduzierte Durchströmung bei geringem Perfusionsvolumen in Hypothermie bezüglich des Säuren-Basen--Gleichgewichtes nicht so schwerwiegend auswirken wie in Normothermie.
Hier muß allerdings gesagt werden, daß trotz eines (zwar verringerten) Sauerstoffdefizits bei BORST (1963) bei einer Hypothermie von 2o°C keinerlei metabolische Azidose zu verzeichnen war, während bei extrakorporaler Hypothermie nach GLEICHMANN et al. (1964) und LUNDSGAARD-HANSEN et al. (s. BORST, 1963) wohl damit gerechnet werden müßte. Dies wurde damit erklärt, daß "die gemessenen Blutmetabolitkonzentrationen den Zustand des zellulären Stoffwechsels aus hämodynamischen Gründen nicht wahrheitsgemäß wiedergeben", was aufgrund der ungünstigen Beeinflussung der Zirkulation durch Hypothermie am wahrscheinlichsten schien. Normale Bicarbonatwerte seien deshalb nicht beweisend für eine normale Durchströmung. Die sog. Low-flow-Perfusion wurde in diesem Zusammenhang in Frage gestellt, zumal unter klinischen Bedingungen keine einheitliche Auskühlung zu erreichen ist.
Nach SCHÖNBACH et al. (196o) kann durch Senken der Temperatur auf 25° - 3o°C der Sauerstoffverbrauch des Organismus um etwa 5o% reduziert werden. Außerdem wird mit vollheparinisiertem Blut durchströmt, was den sog. blood-sludge und damit Stase und komplette Agglutination bei tiefer Hypothermie verhindert. Allerdings kann das Minutenvolumen nicht beliebig reduziert werden, ohne daß bei länger dauernder Durchströmung in tiefer Hypothermie nicht mit Organschäden gerechnet werden muß (SCHÖNBACH et al., 196o). Bei Durchströmung mit hohem Minutenvolumen waren sogar noch in niederen Temperaturbereichen trotz starker Gefäßkontraktion fast alle Kapillaren durchströmt.
Nach HOFFMEISTER et al. (1972) beeinflußt bei verschiedensten Perfusionsvolumina die leichte Hypothermie während des EKK die Leberdurchblutung nicht im Sinne einer Leberschädigung, während bei Normothermie und Low-flow-Perfusion die Möglichkeit hypoxischer Schädigungen gegeben ist.
Auch nach BREWIN (1962) gibt die Hypothermie einen gewissen Schutz gegenüber der Anoxie.
Auf unsere Untersuchung bezogen, führte die protektive Wirkung der Hypothermie dazu, daß wohl keine Leberzellen zugrunde

gegangen sind, und die Morphologie kaum das Bild einer Schockleber gezeigt hätte. Dafür spricht die rasche Erholung der Galactose-Elimination am 1. postoperativen Tag. Gleichwohl kann die signifikante Verlängerung der Galactose-Eliminationshalbwertszeit am Operationstag als Ausdruck einer reversiblen Ischämieschädigung der Leber gedeutet werden, auch aufgrund dessen, daß die Aminopyrin-Demethylierung nicht gleichsinnig reagierte, was das Betroffensein von weniger differenzierten und spezialisierten Zellstrukturen und -funktionen signalisiert. Als Schockmodell eignet sich jedoch eine lege artis durchgeführte extrakorporale Zirkulation aus oben genannten Gründen nur bedingt.

Zusammenfassung

Während der extrakorporalen Zirkulation wird regelmäßig eine Zentralisationsreaktion beobachtet. Dabei tritt eine vorübergehende Ischämie des Splanchnicusgebietes auf.

Einerseits wurden histologische Leberveränderungen als Folge chirurgischer Eingriffe mit lokaler Hypoxie oder Anoxie in Zusammenhang gebracht. Andererseits sollten sich Störungen der Leberdurchblutung frühzeitig durch Veränderung der Leberfunktion erfassen lassen.

Die Wirkung einer Ischämie auf die Leistungsfähigkeit des Organs kann sinnvoller durch Tests wie die Elimination von Fremdstoffen als durch die Messung der Aktivität von Enzymen aus zerfallenen Leberzellen im Serum beurteilt werden.

Die Ausgangswerte der Leberfunktion sind bei Patienten, die im schockierten Zustand in klinische Behandlung kommen, nicht bekannt, deshalb wurde als Modell eines Zustandes mit vorübergehender Ischämie des Splanchnicusgebietes die extrakorporale Zirkulation gewählt.
Die Genese der veränderten Leberfunktion durch Ischämie des Splanchnicusgebietes wird ausführlichst erläutert.

Bei 12 Patienten wurden vor und nach herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (Mittelklappenersatz, Doppelklappenersatz, aortokoronare Bypass-Operationen) die Galactose-Elimination (o,5 g/kg KG) und die Aminopyrin-Demethylierung (2 μ Ci 14 C-Aminopyrin i.v.) als Atemtest modifiziert nach HEPNER und VESELL, präoperativ sowie 4 - 6 und 24 Stunden postoperativ gemessen. Die Galactose-Eliminationshalbwertszeit war 4 - 6 Stunden postoperativ signifikant verlängert, am 1. postoperativen Tag jedoch nicht mehr von der präoperativen Halbwertszeit verschieden. Der Aminopyrin-Atemtest zeigte dagegen keine Beeinträchtigung.

Die Ergebnisse werden an Einzelbeispielen mit dem intraoperativen Kreislaufverhalten, den Serumtransaminasen und dem Bilirubinspiegel in Beziehung gesetzt.
Der Nachweis und die Folgen einer dissoziierten Leberfunktionsstörung werden diskutiert.

Als Schockmodell eignet sich auch eine lege artis durchgeführte extrakorporale Zirkulation beim Menschen nur bedingt. Dennoch stellt sich hier eine Situation dar, in der die Galactose-Elimination und die Aminopyrin-Demethylierung nicht gleichsinnig reagieren, und die als Ausdruck einer reversiblen Ischämie-Schädigung der Leber gedeutet werden kann.

LITERATUR

1. ALLENBERG, M. and K.E. Osserman
The role of shock in the production of central liver cell necrosis.
Amer. J. Med. 11 (1951) 17o-178

2. ALLGÖWER, M. und U.F. Gruber
Die Rolle von Leber und Darm im Schock.
Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 1o87-1o92

3. ALTMANN, H.-W.
Durchblutungsstörungen des Lebergewebes. Formen und Folgen in morphologischer Sicht.
Z. Gastroenterol. 13 (1975) 77-1o3

4. ALTMANN, H.-W.
Kreislaufstörungen und Drogenwirkungen als Ursache morphologischer Leberveränderungen.
Anaesthesiologische Informationen 1 (1977) 3o-35

5. ANDERSEN, M.N., B. Norberg and A. Senning
Studies of liver function during extracorporeal circulation with low flowrate.
Surgery 43 (1958) 397-4o7

6. ARTURSON, G.
Pathophysiological aspects of the burn syndrome with special reference to liver injury and alterations of capillary permeability.
Acta chir. scand. 274 (1961) 1-135

7. ATERMAN, U.
Observations on the nature of "watery vaculation". The response of the liver cell to the intravenous injection of hypertonic saline, evans blue, dextran and heparin.
Lab. Invest. 7 (1958) 577-6o5

8. ATTAR, S., I. McLaughlin, A.R. Mansberger jr and R.A. Cowley
Prognostic significance of coagulation studies in clinical shock.
Surg. Forum 18 (1966) 8ff.

9. AUDETAT, V., R. Preisig und J. Bircher
Der Aminopyrin-Atemtest unter akuter Äthanoleinwirkung.
Schweiz. med. Wschr. 1o7 (1977) 231-235

1o. BALLINGER, W.F., J.Y. Templeton, H. Vollenweider and L. Pierucci jr.
Acidosis in patients during hypothermia and biventricular bypass.
J. Cardiovasc. Surg. 3 (1962) 323-326

11. BAUER, R.
Über die Assimilation von Galactose und Milchzucker beim Gesunden und Kranken.
Wien. med. Wschr. 56 (1906) 2off.

12. BAUST, G.
Die Hämodynamik während des extrakorporalen Kreislaufs.
Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1971

13. BEARN, A.G., B. Billing and S. Sherlock
The effect of adrenaline and nor-adrenaline on hepatic bloodflow.
J. Physiol. Lond. 115 (1951) 43o-441

14. BEER, R., G. Loeschke, H. Gehl, H.G. Borst und M. Schmidt-Mende
Pathiophysiologische Veränderungen bei Anwendung des extrakorporalen Kreislaufs.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 291 (1959) 443-466

15. BERGENTZ, S.-E.
Intestinale Faktoren im Schock: Koagulationsveränderungen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319 (1967) 926-936

16. BIRCHER, J., I. Gikalow, R. Platzer, A. Küpfer and R. Preisig
Breath analysis of hepatic microsomal function in man.
Gastroenterology 69,A 9 (1975) 8o9

17. BIRCHER, J., R. Platzer, I. Gikalow, A. Küpfer, R. Preisig
Aminopyrine breath test for evaluation of liver function. How to analyse the 14-CO_2 data.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. 12. Band, Hrsg. R. Höfer, 347-356, Verlag H. Egermann, Wien 1976

18. BLATTBERG, B. and M.N. Levy
Mechanism of depression of reticuloendothelial system in shock.
Amer. J. Physiol. 2o3 (1962a) 111-113

19. BLATTBERG, B. and M.N. Levy
Formation of a reticuloendothelial depressing substance in the ischemic intestine.
Amer. J. Physiol. 2o3 (1962b) 867-869

2o. BLATTBERG, B. and M.N. Levy
RES depression with superior mesenteric artery occlusion.
Amer. J. Physiol. 2o4 (1963) 899-9o2

21. Boehringer Mannheim GmbH
Diagnostica, Januar 1976

22. BOLER, R.K. and A.J. Bibighaus
Ultrastructural alterations of dog livers during endotoxin shock.
Lab. Invest. 17 (1967) 537-561

23. BOLLMAN, J.L., F.C. Mann, M.H. Power
The utilization of galactose following complete removal of the liver.
Amer. J. Physiol. 111 (1935) 483ff.

24. BONHOEFFER, K.F., W. Eigler und H. Gehl
Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten des gesamten Kreislaufwiderstandes bei tiefer Hypothermie in extrakorporaler Zirkulation.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 298 (1961) 824-828

25. BORST, H.G., R. Beer, H. Gehl, G. Loeschke und M. Schmidt-Mende
Pathophysiologische Veränderungen bei Anwendung eines extrakorporalen Kreislaufs. 2.Mitteilung: Hymodynamik.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 291 (1959) 467-481

26. BORST H.G.
Experimentelle Untersuchungen über die kombinierte Anwendung von extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 3o2 (1963) 321-351

27. BRADLEY, S.E.
The hepatic circulation.
In: Handbook of Physiology section 2, vol.II, p. 1387
Washington (1963)

28. BRENDEL, W., O. Hallwachs und W. Usinger
Sauerstoffverbrauch und Hämodynamik bei kombinierter Anwendung von Herz-Lungen-Maschine und tiefer Hypothermie bis 1o° C.
horaxchirurgie 9 (1962) 6o7-623

29. BREWIN E.G.
Hypothermie im Schock.
In: Bock, K.D. (Hrsg.) : Schock Pathogenese und Therapie-
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

3o. BRODIE, B.B. and J. Axelrod
The fate of aminopyrine (pyramidon) in man and methods for the estimation of aminopyrine and its metabolits in biological material.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 99 (195o) 171-184

31. BURRI, C. und M. Allgöwer
Intestinale Faktoren im Verbrennungsschock.
Z. Ges. exp. Med. 139 (1965) 189-199

32. BYWATERS, E.G.L.
Anatomical changes in the liver after trauma.
Clin. Sci. 6 (1946) 19-39

33. CARLSON, L.A.
Regulation and consequences of the mobilization of lipids from adipose tissue.
In: Klein, E. (Hrsg.): Die Pathogenese des Diabetes mellitus . Die endokrine Regulation des Fettstoffwechsels.
S. 182-187. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967

34. CASPARY, W.F. und W.V. Reinold
Klinische Bedeutung des 14 C-Glykocholat-Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik bei Erkrankungen mit gesteigerter Dekonjugation von Gallensäuren.
Dtsch. med. Waschr. 1o1 (1976) 353-36o

35. CASPARY W.F., J. Schäffer, G. Brunner, G. Schmidt, W. Creutzfeldt
14 C-Aminopyrin(Pyramidon(R))-Atemtest - neuer quantitativer Leberfunktionstest.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82 (1976) 286-289

36. CHAMPION, H.R., R.T. Jones, B.F. Trump, R. Decker, S. Wilson, M. Miginski, W. Gill
A clinicopathologic study of hepatic dysfunction following shock.
Surgery, Gynecology & Obstretics 142 (1976) 657-663

37. CLOWES, G.H.A. jr., W.E. Neville, G. Sabga, Y. Shibota
The relationship of oxygen consumption, perfusion rate, and temperatur to the acidosis associated with cardiopulmonary circulatory bypass.
Surgery 44 (1958) 22o-239

38. COHU, R. and H. Parsons
Relationship of postal hypertension and inreversibility of shock.
Amer. J. Physiol. 16o (195o) 437-44o

39. COOPER, T., M. Jellinek, V.L. Willman, G.A. Gantner, C.R. Hanlon
Biochemical studies of myocardium and blood during extracorporal circulation in man.
Circulation 31, 32 (Suppl. 1) (1965) 144-149

4o. CORDELL, A.R., M.P. Spencer, A.S. Hudspeth
Peripheral vascular resistance in whole body perfusion: Changes under conditions of normothermia and normal cardiac (pump) output.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 48 (1964) 94-1oo

41. COWLEY, R.A., A. Demetriades, A.R. Mansberger, S. Attar, W.G. Esmond, S. Bessman
Hemorrhagic shock in dogs treated with extracorporeal circulation. A study of survival time and blood chemistry levels.
Surg. Forum 11 (196o) 11o-112

42. CUMMING, J.F. and G.J. Mannering
Effect of phenobarbital administration on the requirement of oxygen for hexobarbital metabolism in the isolated perfused rat liver and in the intact rat.
Biochem. Pharmacol. 19 (107o) 973

43.DELORME, E.J.
Arterial perfusion of the liver in shock.
An experimental study.
Lancet 1 (1951) 259-263

44.DOLE, V.P.
A relation between nonesterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35 (1956) 15o-154

45.DRAPANAS, T., D.N. Kluge, W.G. Schenk jr.
Measurement of hepatic blood flow by bromsulphalein and by the electromagnetic flowmeter.
Surgery 48 (196o) 1o17-1o21

46.EBERT P.A., L.J.Greenfield, J.W. Gilbert, A.G. Morrow
Physiologic changes accompanying profound hypothermia.
Surg. Hynec. Obstet. 113 (1961) 138-142

47.EGGSTEIN, M.
Diabetes und Fett.
Med. Welt 14 (1967) 843-851

48.ENGEL, F.L., M.G. Winton, C.N.H. Long
Biochemical studies on shock.
I. The metabolism of aminoacids and carbohydrate during hemorrhagic shock in the rat.
J. Exp. Med. 77 (1943) 397-41o

49.ENGEL. F.L.
The significance of the metabolic changes during shock.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 55 (1952) 381-393

5o.FINE, J.
Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks.
In: Bock, K.D.(Hrsg.), Schock, Pathogenese und Therapie.
S. 25-39
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

51.FIRKET, H. and M.L. Beaumariage
Ultrastructural modifications of mitochondria and rough endoplasmic reticulum of liver and spleen after a period of hypoxia.
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 8 (1971) 342-349

52.FISCHER, W. und H. Weinland
Stoffwechsel der Galactose und ihrer Derivate.
Thieme, Stuttgart 1965

53.FORSANDER, O.A.
The galactose tolerance test as a measurement of the redox potential of the liver.
Scand. J. Lab. Invest. 18, Suppl. 92 (1966) 143f.

54.FRANK, E.D., H.A. Frank, J. Fine
Traumatic shock . XVIII. Plasma fibrinogen in hemorrhagic shock in the dog.
Amer. J. Physiol. 162 (195o) 619-631

55.FRANK,H.A., A.M. Seligman, J. Fine
Traumatic shock. XIII. The prevention of irreversibility in hemorrhagic shock by viviperfusion of the liver.
J. clin. Invest. 25 (1946) 22-29

56.GELIN, L.E. and B. Lofström
A preliminary study on peripheral circulation during deep hypothermia. Observations on decreased suspension stability of the blood and its prevention.
Acta. chir. scand. 1o8 (1955) 4o2

57.GELMAN, S.J.
Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery.
Arch. Surg. 111 (1976) 881-883

58.GLEICHMANN, U.
Postoperativer Elektrolyt- und Wasserhaushalt nach Mitralklappenersatz.
Thoraxchir. 2o (1972) 318-324

59.GLEICHMANN, U., B. Löhr, D.W. Lübbers, W. Ringler, Th.Schmitz
Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie der metabolischen Azidose sowie über Blutgase bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation und Hypothermie.
Thoraxchir. 112 (1964) 251-269

6o.GLEICHMANN, U., B. Bostroem, H. Kreuzer, B. Löhr
Sekundärer Aldoskronismus nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine und seine Beeinflussung durch Aldactone.
Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.) 17 (1967) 741-744

61.GORESKY, C.A., G.G. Bach, B.E. Na..
On the uptake of materials by the liver. The transport and net removal of galactose.
J. clin. Invest. 52 (1973) 991-1oo9

62.GORDON, R.S. jr., A. Cherkes
Uneskrified fatty acid in human blood plasma.
J. clin. Invest. 35 (1956) 2o6-212

63.GRAF, K., O. Norlander, A. Senning, G. Ström
Untersuchungen über Größe und Verhalten der menschlichen Extremitätendurchblutung während extrakorporaler Zirkulation.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 292 (1959) 671-678

64.GRAYSON, J.
The intrinsic factors in the regulation of liver blood flow.
Gastroenterologia 81 (1954) 81-84

65.GREEN, H.D. and J.H. Kepchar
Control of peripheral resistance in major systemic vascular beds.
Physiol. Rev. 39 (1959) 617-686

66.GREEN, H.D., C.S. Hall, J. Sexton, C.P. Deal
Antronomic vasomotor responses in the canine hepatic arterial and venous beds.
Amer. J. Physiol. 196 (1959) 196-2o2

67.GRIFFITH, F.R., J.E. Lockwood and F.E. Emery
Adrenalin lacticidemia: Proportionality with dose.
Amer. J. Physiol. 127 (1939) 415ff.

68.GRUBER, U.F.
Intestinale Faktoren im Schock.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319 (1967) 9o9-925

69.HAY, E.B. and J.K. Webb
The effect of increased arterial blood flow to the liver on the mortality rate following hemorrhagic shock.
Surgery 29 (1951) 826-828

7o.HELLER, W., F.K. Mörl
Das Verhalten der Plasmafette nach Frakturen und ihre Beeinflussungsmöglichkeit mit dem Proteinoseinhibitor Trasylol.
Med. Welt. 18 (1967) 2o76-2o8o

71.HELLER, W. und C. Stolz
Untersuchungen des Fettstoffwechsels bei schweren Verbrennungen unter dem Einfluß einer proteinoseninhibitorischen und vasoaktiven Therapie.
Bücherei des Pädiaters, Heft 7o, 19-22,
Ferdinand Enke, Stuttgart, 1973

72.HEMPEL, U.
Der Fremdstoffabbau in der Leber und Narkose.
Pharmakologische und toxikologische Aspekte.
Anaesthesiolog. Informationen, Januar 1977, 24-29

73.HEMPEL, V. und R. Rickart
Akute und chronische Wirkung von Halothane auf das endoplasmatische Reticulum der Leberzelle.
Vortrag Int. Symposion "2o Jahre Fluothane", Hannover 1976

74.HEMPEL, V., C.v. Kügelen, H. Remmer
Der Einfluß flüchtiger Narkosemittel auf den Fremdstoffabbau der Leber.
Anaesthesist 24 (1975) 4oo-4o3

75.HENNECKE, A.K., J. König, H. Südhof
Oraler Galactosetoleranztest bei Leberkrankheiten.
Untersuchung zur Methodik und Bewertung der Ergebnisse.
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 1o9-117

76.HEPNER, G.W. and E.S. Vesell
Asessment of aminopyrine metabolism in man by breath analysis after oral administration of 14-C-aminopyrine.
New Engl. J. Med. 291 (1974) 1384-1388

77. HERFARTH, C.
Direktes Lebertrauma und Enzymaktivitätsverhalten.
Bruns´Beitr. klin. Chir. 216 (1968) 46o-469

78. HOFFMEISTER, H.-E., L. Brunner, B. Heisig, M. Tute
Zur Behandlung des postoperativen sekundären Aldosteronismus und der postoperativen Magen-Darm-Parese mit Aldosteron-antagonisten.
Med. Welt 65 (197o) 1414-1417

79. HOFFMEISTER, H.-E., R. Stunkat, U. Pommer
Experimentelle Untersuchungen über die Leberdurchblutung beim extrakorporalen Kreislauf.
Z. Exper. Chirurgie 5 (1972) 177-183

8o. HUCKABEE, W.E.
Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. IV. Local tissue components of total body O_2-debt.
Amer. J. Physiol. 196 (1959) 253-26o

81. ICHIKAWA, H.
The effect of open heart surgery under hypothermia and extracorporeal circulation with oxygenator on the blood plasma level of 17-hydroxy-corticosteroid and on the urinary excretion of 17-ketosteroid.
Jap. J. Thorac. Surg. 14 (1961) 746-754

82. KAHLER, R.L., A. Goldblatt and E. Braunwald
Circulatory effects of profound hypothermia during extracorporeal circulation.
Amer. J. Physiol. 2o2 (1962) 523ff.

83. KAMPFFMEYER, H., M. Kiese
The hydroxylation of aniline and N-ethyl-aniline by microsomal enzymes at low oxygen pressures.
Biochem. Z. 339 (1963/64) 454-459

84. KEIDEL, W.-D.
Kybernetische Systeme des menschlichen Organismus.
Köln und Opladen, Westdeutscher Verlag 1964

85. KEREKJARTO, B.v., H. Staudinger
Die Sauerstoffabhängigkeit der Hydroxylierung von Acetanilid zu 4-Acetaminophenol durch Kaninchenlebermikrosomen.
Hoppe Seyler´s Z. Physiol. Chem. 347 (1966) 7-17

86. KESSLER, M., M. Thermann, H. Lang, W. Hartel, H. Schneider
O_2-Versorgung lebenswichtiger Organe im Schock mit besonderer Berücksichtigung der Leber.
In: Zimmermann, W., J. Staib (Hrsg.):
Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie. S.117-131
Schattauer, Stuttgart-New York, 1971

87.KESSLER, M., J. Höper, D. Schäfer, H. Starlinger
Sauerstofftransport im Gewebe.
In: Mikrozirkulation. Band 5 der Reihe "Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie". Hrsg.: F.W. Ahnefeld, C.Burri, W. Dick, M. Halmagyi.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1974

88.KIRKLIN, J.W.
Einige Probleme in der kardiovaskulären Chirurgie.
Münch. Med. Wschr. 1o5 (1963) 757-761

89.KLATSKIN, G.
Mechanism of toxic and drug induced hepatic injury: toxicity of anesthetics.
Williams & Wilkins, Baltimore 1968

9o.KLATSKIN, G.
Halothan.
Sonderdruck aus Therapiewoche 41 (1973) 25.
III. Internat. Freiburger Lebersymposion 12.-14.Okt.1973

91.KLINNER, W., H.G. Borst, F. Sebening, A. Schaudig, W. Seidel, P. Schmidt-Habelmann, H. Meisner, E. Struck, D. Dragojevic, H. Oelert
Chirurgie am offenen Herzen. 1o-jährige Erfahrungen mit dem extrakorporalen Kreislauf.
Forum Cardiologicum 11 (1968) 55-86

92.KONCZ, J.
Herz, Perikard und große thorakale Gefäße.
In: Hellner, H., R. Nissen, K. Vossschulte (Hrsg): Lehrbuch der Chirurgie. S. 427-489
Georg Thieme, Stutgart, 197o

93.LEVENSON, S.M., A. Einheber, O.J. Malm
Nutritional and metabolic aspects of shock.
Fed. Proc. 2o, Suppl. 9 (1961) 99-14o

94.LIEHR, H., M. Grün, H. Thiel
Die Durchblutung der pathologisch veränderten Leber.
Anaesthesiologische Informationen, Januar 1977, 11-19

95.LILLEHEI, R.C., J.C. Rosenberg
Zum Wesen des irreversiblen Schocks. Seine Beziehungen zu Veränderungen im Bereich des Darmes.
In: Euler, U.S.V., K.D. Bock (Hrsg.): Schock, Pathogenese und Therapie.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962

96.LILLEHEI, R.C.
Diskussionsbeitrag. In: Euler, U.S.V., K.D. Bock (Hrsg.): Schock, Pathogenese und Therapie. S. 348-349
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962

97. LILLEHEI, R.C., J.K. Longerbeam, J.H. Bloch and W.G. Manax
In: Hershey, S.G. (Hrsg.): Shock.
Boston, Little, Brown & Comp. (1964) 139-156

98. LOCKEY, E., N. McIntyre, D.N. Ross, E. Brookes, M.F. Sheridge
Early jaundice after open heart surgery.
Thorax 22 (1967) 165-169

99. LONGERBEAM, J.K., R.C. Lillehei, W.R. Scott, J.C. Rosenberg
Visceral factors in shock.
J. Amer. Med. Ass. 181 (1962) 878-883

loo. LUTZ, J. und E. Bauereisen
Abdominalorgane.
In: Schütz, E., E. Bauereisen (Hrsg.):
Physiologie des Kreislaufs I.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

lol. LUTZ, J., M. Kabalgi, E. Bauereisen
Die Reaktion von Leber und Intestinalstrombahn auf kurzfristige Ischämien. (Sauerstoffschuld und pH-Verschiebung)
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 4o (1974) 184-187

lo2. MAILMAN, R.B., L. Pashko, E. Hodgson, J. Longmeier
Effects of hypoxia on the hepatic cytochrome P-45o.
Tenth international congress of biochemistry Hamburg, July 25 to 31, 1976

lo3. MAUTNER, H. und E.P. Pick
Schockgifte.
Münch. Med. Wschr. 62 (1915) 1141-1143

lo4. MAUTNER, H. und E.P. Pick
Der Einfluß der Leber auf Blutdruck und Schlagvolumen.
Naunyn Schmiedebergs Arch. 142 (1929) 271-28o

lo5. McLEAN, L.D., M.H. Weil
Hypotension (shock) in dogs produced by escherichia coli endotoxin.
Circulation research 6 (1956) 546-556

lo6. MESSMER, K.
Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319 (1967) 89o-9o9

lo7. MIGONE, L.
Metabolische Aspekte des Schocks.
In: Euler, U.S.v., K.D. Bock (Hrsg.): Schock, Pathogenese und Therapie, S. 85-1o6
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962

lo8. MING, S. and R. Levitan
Acute hemorrhagic necrosis of the gastrointestinal tract.
New Engl. J. Med. 263 (196o) 63-69

1o9. MOON, V.H.F.
The pathology of secondary shock.
Amer. J. Path. 24 (1948) 235-274

11o. MÜLLER, F., O. Seifert
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.
Hrsg. von H. Frh. v. Kreß, G.A. Neuhaus.
J.F. Bergmann Verlag, München, 1975

111. MULLER, W. and L.L. Smith
Hepatic arterial and portal venous circulatory changes following acute hemorrhagic in the dog.
Surg. Gynec. Obstet. 117 (1963) 753-758
J. Physiol. Lond. 2o4 (1963) 641-644

112. NÄRVANEN, S.
Chemical and hematological changes during extracorporeal circulation.
Observations made on children submitted to surgery for congenital heart disease.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 18, Suppl. 91 (1966) 1-72

113. NEVILLE, W.E., R.J. White, J. Verdura
Relationship flow rate "excess lactate" and buffer base during close chest profound hypothermia perfusion with a pump oxygenator.
Surgery 55 (1964) 281-29o

114. NKOW A., K. Lorentz
Intravenöser Galaktosetoleranztest.
Methodik, Ergebnisse, klinischer Wert.
Z. f. Gastroenterologie 8 (197o) 312-315

115. OELERT, H., Dregojevic, D.
Diskussion.
Thoraxchirurgie 17 (1969) 5o2f.

116. PAL, J.
Über die Innervation der Leber.
Med. Jahrbücher der K.K. Ges. der Ärzte 1888, 67-8o

117. PANZNER, R.
Die Blutversorgung der Leber während der extrakorporalen Zirkulation.
Habil.-Schrift d. Martin-Luther-Universität Halle (1969)

118. PICHLMAYR, J. und W. Stich
Der bilirubinostatische Ikterus, eine neue Ikterusform beim Zusammentreffen von Operation, Narkose und Bluttransfusion.
Klin. Wschr. 4o (1962) 665-667

119. PICHLMAYR, J.
Über den Einfluß verschiedener Narkosearten auf Durchblutung und Funktion der Leber sowie die Durchblutung der Hirnrinde.
Fortschr. Med. 87, 2 (1969) 47f.

120. PLATZER, R., J. Gikalow, A. Küpfer, J. Bircher, R.Preisig
Aminopyrin-Atemtest, eine neue Methode zur Bestimmung der Leberfunktion.
Schweiz. Med. Wschr. 106 (1976) 317-318

121. PSCHYREMBEL, W.
Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen.
185. - 250. Aufl.
Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1969

122. RAPOPORT, S.M.
Medizinische Biochemie.
5. Aufl., S. 281-337, 619
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1973

123. RASTAN, H.
Postoperative Leberschädigung nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen.
Thoraxchirurgie 17 (1969) 499-501

124. REIDEMEISTER, J. C.
Die extrakorporale Zirkulation.
In: Breitner, B.: Chirurgische Operationslehre,
Band IV, 10a, Ergänzung 15, S. 1-23
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1973

125. REPLOGLE, R., M. Levy, R.A. DeWall, R.C. Lillehei
Catecholamine and serotonin response to cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 44 (1962) 638-648

126. ROBINSON, E.A., H.M. Kalckar, H. Twedsson
On the loss of uridine diphosphogalactose-4-epimerase activity in L-cell cultures and in tumor cells.
Biochem. biophys. Res. Comm. 13 (1963) 313

127. ROBINSON, J.S., F.R. Cole, P. Gibson, J.A. Simpson
Jaundice following cardiopulmonary bypass.
Thorax 22 (1967) 232-237

128. ROMMEL, K. und K. Grimmel
Der orale Galaktosetoleranztest als Leberfunktionsprobe. Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Frage der Dosierung.
Med. Klin. 62 (1967) 168-171

129. ROMMEL, K., E. Bernt, F. Schmitz, K. Grimmel
Enzymatische Galaktosebestimmung im Blut und oraler Galaktosetoleranztest.
Klin. Wschr. 46. Jg., Heft 17 (1968) 936-940

13o. SANDBERG, A.A., K. Eik-Nes, L.T. Samuels, F.H. Tyler
The effects of surgery on the blood levels and metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in man.
J. Clin. Invest. 33 (1954) 15o9-1516

131. SCHATTENFROH, C., W. Dau, E. Seeger, H. Seeger
Der "postoperative Ikterus".
Bruns' Beitrag klin. Chir. 216 (1969) 289-3o1

132. SCHIMASSEK, H.
Regulation of lactate and pyruvate levels in perfusion medium by the isolated rat liver.
Life Sci. 1 (1962) 635ff.

133. SCHLEBUSCH, H., G. Garstka, H. Harnack
Der Einfluß der Narkose auf das postoperative Verhalten von Leberenzymen und Eiweißfraktionen.
Fortschr. Med. 95. Jg., Nr. 1o (1977) 662-668

134. SCHMIDT, E., F.W. Schmidt
Aspekte der Enzym-Diagnostik.
Med. Welt (197o) 8o5-816

135. SCHÖNBACH, G., D.T. Veelken, R. Voss, W. Thorban, W. Becker, A. Bikfalvi
Hämodynamische Veränderungen bei kombinierter Anwendung von Herz-Lungen-Maschine und Hypothermie.
Thoraxchirurgie 8 (196o) 293-3o6

136. SCHÖNTUBE, E., M. Schöntube
Halothan Syndrom.
Anästhesist 22 (1973) 329-333

137. SEBOLDT, H., R. Stunkat, H.-E. Hoffmeister
Änderungen der Skelettmuskeldurchblutung vor, während und nach herzchirurgischen Eingriffen an stenotischen oder insuffizienten Herzklappen.
XXIII. Congress European Society of Cardiovascular Surgery in Oslo, 2.-6.7.1974

138. SENNING, A.
Oxygen consumption during extracorporeal circulation. Relation to metabolic acidosis.
Minerva chir. (It.) 13 (1958) 14o5-14o8

139. SENNING, A.
Schock und extrakorporaler -Kreislauf.
In: Euler, V.S.v., K.D. Bock (Hrsg.):
Schock, Pathogenese und Therapie. S. 339-35o
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962

14o. SHOEMAKER, W.C., L.N. Turk, F.D. Moore
Hepatic vascular response to epinephrine.
Amer. J. Physiol. 2o1 (1961) 58-66

141. SMITH, J.J., D.A. Roth, R.A. Grace
Oxygen saturation of hepatic blood during hemorrhagic shock in the dog.
Circulation research 3 (1955) 311-314

142. SMITH, L.L. and V.F. Veragut
The liver in shock.
Progr. Surg. Basel 4 (1964) 55-1o7

143. SNYDER, D.
Serum transaminase patterus following intracardiac surgery.
Surgery 44 (1958) 1o83-1o91

144. SOMMERKAMP, H.
Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts im Schock.
In: Zimmermann, W., J. Staib (Hrsg.):
Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie.
S. 2o7-213. Schattauer Stuttgart, 1971

145. SOMOGYI, M.
Reducing non sugars and true sugar in human blood.
J. Biol. Chem. 75 (1927) 33-43

146. STEENBURG, R.W., L.L. Smith, F.D. Moore
Conjugated 17-hydroxycorticosteroids in plasma:
Measurement and significance in relation to surgical trauma.
J. Clin. Endocr. 21 (1961) 39-52

147. STONER, H.B.
The biochemical response to injury.
Blackwell, Oxford, 196o

148. STUNKAT, R.
Lipidstoffwechsel bei extrakorporalem Kreislauf: Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Operationen mit extrakorporalem Kreislauf.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1976

149. STREICHER, H.J. und H. Köbler
Der Pfortaderblutstrom im Schock.
Ref. Zbl. Chir. 92 (1967) 2253

15o. STRUCK, E.
Enzymaktivitätsmessungen vor und nach Herzoperationen zur Erfassung einer operativen Leberschädigung.
Thoraxchirurgie 17 (1969) 494-498

151. STRUCK, E., H. Meisner, B. Reymann, P. Schmidt-Habelmann, F. Sebening
Störungen des Elektrolytstoffwechsels durch extrakorporale Zirkulation und deren Behandlung.
Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 19 (1969) 113-115

152. TAGNON, H.J., S.M. Levenson, C.S. Davidson, F.H.L. Taylor
The occurence of fibrinolysis in shock, with observations on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemoorhagic shock.
Amer. J. Med. Sci. 211 (1946) 88-96

153.TENGSTRÖM, B.
An intravenous galactose tolerance test with an enzymatic determination of galactose. A comparison with other diagnostic aids in hepatobiliary diseases.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 18, Suppl. 92 (1966) 132-142

154.TENGSTRÖM, B.
Intravenous galactose tolerance test with the use of an enzymatic method for the determination of galactose.
Amer. J. Dig. Dis. 12 (1967) 853-861

155.TERAMOTO, S. and H.B. Shumacker jr.
Influence of L-norepinephrine upon hepatic blood flow.
Surg. Gynec. Obstet. 116 (1963) 443-448

156.THIEL, H., M. Grün, H. Liehr
Zur Bedeutung der arteriellen Leberdurchblutung für die portocavale Shuntoperation bei Leberzirrhose.
Inn. Med. (1976) 386

157.TURK, L.N. III and W.C. Shoemaker
Hepatic vascular response to epinephrine.
Amer. J. Physiol. 201 (1961) 58-66

158.TYGSTRUP, N., K. Winkler, E. Lund, H.C. Engell
A clinical method for determination of plasma galactose in tolerance tests.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 6 (1954) 43

159.TYGSTRUP, N.
Determination of the hepatic galactose elimination capacity after a single intravenous injection in man.
Acta Physiol. Scand. 58 (1963) 162

160.TYGSTRUP, N.
Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 18, Suppl. 92 (1966) 118-125

161.WALDSTEIN, S.S., L.A. Greenburg, A.D. Biggs, L. Corn
Demonstration of hepatic maximum removal capacity (Lm) for galactose in humans.
J. Lab. clin. Med. 55 (1962) 462

162.WALLENFELS, K., G. Kurz
Über die Spezifität der Galaktosedehydrogenase aus Pseudomonassaccharophila und deren Anwendung als analytisches Hilfsmittel.
Biochem. Z. 355 (1962) 559-573

163.WAYNE, H.H., A.F. Weir jr., J.A. Barnes, J.T. Joyner, D. Tuttle, T. Lide, H.D. Green
Interrelation ship of liver perfusion, bacteremia and VDM in hemorrhagic hypotensive shock.
Amer. J. Physiol. 167 (1954) 301-310

164.WEBER, E.
Grundriß der biologischen Statistik.
VEB Gustav Fischer, Jena, 1967

165.WILHELMI, A.E.
Metabolic aspects of shock.
Ann. Rev. Physiol. 10 (1948) 259-276

166.WOODS, E.F., J.A. Richardson, W.H. Lee jr., D.H. Ashmore, E.F. Parker
Plasma concentrations of epinephrine and arterenol during cardiopulmonary bypass.
Circulation 16 (1957) 955

167.ZIMMERMANN, W.E.
Mögliche Ursache einer "Lebersperre" des Pfortaderkreislaufs im traumatischen und hämorrhagischen Schock.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 319 (1967) 971-975

L E B E N S L A U F

Name	Ute Heß - Nebert
Geboren	11. Juli 1944 in Marienbad
Schule	Wirtschafts-Gymnasium Stuttgart (Reifeprüfung 1964)
Studium	Zunächst einige Semester Philologie (Deutsch, Französisch), dann Medizin an der Universität Tübingen Staatsexamen: 3o. Juli 1974
Berufliche Tätigkeit	Nach Absolvierung der Medizinalassistentenzeit in der Medizinischen und Chirurgischen Klinik sowie im Anästhesiologischen Institut Tübingen Halbtagstätigkeit im Zentralinstitut für Anästhesiologie Tübingen bis Sommer 1977.
Privat	Seit 1972 mit Dr. Jürgen Heß, derzeit Stellvertretender Kanzler der Universität Konstanz, verheiratet. Wir haben 3 Söhne im Alter von 8 und (2x) 2 Jahren.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45